


THE UNIVERSITY
OF ILLINOIS
LIBRARY

570.5
AI
v. 68-69





Digitized by the Internet Archive
in 2014

7 I

11. 24. 2.

ARCHIVES ITALIENNES DE BIOLOGIE

LIBRARY
UNIVERSITY OF CHICAGO
CHICAGO

A

WESTERN UNIVERSITY

LIBRARY
UNIVERSITY OF ILLINOIS
URBANA

ARCHIVES ITALIENNES
DE
BIOLOGIE

FONDÉES PAR A. MOSSO

REVUES, RÉSUMÉS, REPRODUCTIONS
DES
TRAVAUX SCIENTIFIQUES ITALIENS

SOUS LA DIRECTION DE

V. ADUCCO

Professeur de Physiologie à l'Université de Pise.

TRADUCTEUR

A. BOUCHARD

Professeur de langue française.

Tome LXVIII

(NOUVELLE SÉRIE — TOME 8)

avec 3 planches et 12 figures dans le texte.

ADMINISTRATION

DES

ARCHIVES ITALIENNES DE BIOLOGIE

P I S E

—
1918

TOUS DROITS RÉSERVÉS

Turin — Imprimerie VINCENZO BONA.

5705
AI
V.68-69

Math. Hist.

TABLE DES MATIÈRES

BRUNACCI B. — Les oscillations physiologiques journalières de la pression osmotique de la bile comparées avec les oscillations physiologiques journalières de la température du corps. — Contribution à la connaissance des mécanismes de régulation osmotique	Pag. 177
BUGLIA G. — Petit appareil pour l'étude de la contraction musculaire chez des animaux conservés à des températures constantes	„ 165
CAVAZZANI E. — A propos de gaz asphyxiants et de champs tactiles	„ 218
CAVAZZANI E. — Oscillations pléthysmographiques exceptionnelles dans le cerveau humain (<i>Avec deux planches</i>) „	33
CHISTONI A. — Action antagoniste entre l'extrait de ganglions lymphatiques et l'adrénaline sur les organes à fibres musculaires lisses	„ 128
CIAMICIAN G. et RAVENNA C. — Influence de quelques substances organiques sur le développement des plantes „	139
COSTANTINO A. — La composition chimique et la signification biologique des substances phosphorées du tissu musculaire, strié et lisse. — <i>Note IV</i> ^e . Le phosphore total extractif et le phosphore inorganique augmentent-ils dans le tissu musculaire durant la contraction? . . . „	1

107 286

438883

DEZANI S. — Recherches sur la genèse de l'acide sulfocyanique chez les animaux (<i>III^e Note</i>)	Pag. 15
DEZANI S. — Recherches sur la genèse de l'acide sulfocyanique chez les animaux	227
FASIANI G. M. — Sur la cholestérinémie dans la calculose biliaire	209
FOÀ C. — Sur le développement des œufs de <i>Strongylocentrotus lividus</i> soumis à l'action du suc exprimé du sperme homogène	184
GRADENIGO G. — Sur les fonctions du labyrinthe	205
LANFRANCHI A. — Sur la possibilité du passage des trypanosomes dans le lait	158
LOMBROSO U. et LUCHETTI C. — Sur le métabolisme de la glycose dans des organes survivants	145
MARFORI P. — Sur la fonction hormonique des ganglions lymphatiques	113
NEGRO C. — L'emploi de la poudre bleue de tournesol dans l'étude topographique des sudations locales de la peau	131
NEGRO F. — Nouvelle méthode d'examen comparé de la sensibilité tactile de zones cutanées symétriques ou limitrophes (<i>diaesthésie</i>)	135
REBELLO-ALVES S. et BENEDICENTI A. — L'hématoxyline comme réactif du cuivre-ion et des complexes imparfaits du cuivre	68
REBELLO-ALVES S. et BENEDICENTI A. — Sur la quantité de métal fixé par les extraits d'organes et par les protéines des divers organes traitées par des poudres métalliques	74
REBELLO-ALVES S. et BENEDICENTI A. — Sur le pouvoir catalytique de l'ovoalbumine traitée avec des poudres métalliques	92
ROSSI E. — La névroglie corticale dans la paralysie progressive. — Recherches faites avec la méthode de l'or et du sublimé de S. Ramon y Cajal (<i>Avec une planche</i>)	79 47

STEFANINI A. — Sur la fonction des deux oreilles dans l'au- ditiou des sons	<i>Pag.</i> 193
VIALE G. — Le phénomène photodynamique dans le cœur isolé	28
VIALE G. — Sur les troubles de thermorégulation dans la fatigue	171
ZANDA G. B. — Comment se modifie la toxicité de la nicotine en présence d'albumine d'œuf traitée ou non par des poudres métalliques	60
ZANDA G. B. — L'anaphylaxie chez les cobayes obtenue au moyen de l'albumine d'œuf traitée par des poudres mé- talliques	45
ZANDA G. B. — Sur le mode de réagir des souris blanches envers l'albumine d'œuf traitée par des poudres métal- liques	50
BUGLIA G. — Revue de Physiologie.	
Amato A. — Berti A. et Urban F. — Bilancioni J. — Boldrini B. — Bolognesi G. — Bottazzi F. — Brunacci B. — Cervello V. et Levi G. — Chiò M. — Clementi A. — Negro C. — Piccoli G. — Pigorini L. — Quagliariello G. — Spadolini S. — Stefani V. — Tullio P. — Zanda G. B. „	245



570
A I
V. 68
N. H. L.
1916
12

*La composition chimique
et la signification biologique des substances phosphorées
du tissu musculaire, strié et lisse.*

NOTE IV^e. — *Le phosphore total extractif
et le phosphore inorganique augmentent-ils dans le tissu musculaire
durant la contraction?* (1)

par le Dr A. COSTANTINO.

(Institut de Physiologie de l'Université de Pise,
dirigé par le Prof. V. Aducco).

L'étude qui s'occupe de la production de l'acide phosphorique durant la contraction musculaire, est une des plus importantes de la physiologie des muscles. Si l'on cherche dans la littérature, on voit que cette étude a été reprise plusieurs fois, mais qu'on n'est pas encore parvenu à établir définitivement quelle est la portée biologique des diverses substances phosphorées et si vraiment elles mettent en liberté des molécules d'acide phosphorique, durant la contraction de la fibre musculaire.

Les résultats obtenus sont différents et étroitement liés aux méthodes d'analyse employées.

J'exposerai successivement la technique et les conclusions tirées des diverses recherches exécutées à ce sujet, en y ajoutant quelques considérations personnelles.

Weyl et Zeitler (2), qui, les premiers, se sont occupés directe-

(1) *Archivio di Farm. sper. e Scienze affini*, anno XVI, vol. XXIV, 1917. — Pour les trois premières notes, voir les *Atti della Soc. Toscana di Scienze naturali*, vol. XXXI et *Arch. ital. de Biol.*, vol. LXV, p. 170-190, 1916.

(2) WEYL et ZEITLER, *Zeitschr. f. Physiol. Chem.*, Bd. VI, S. 557, 1882.

ment de cette question, ont recherché le phosphore inorganique dans les muscles de lapin, au moyen d'un procédé qu'on peut résumer comme il suit:

La substance était hachée, puis unie à de l'alcool absolu (1 : 10 d'alcool). Au bout de 10 jours, on éloignait l'alcool et on le remplaçait par d'autre alcool. Ensuite, après 10 autres jours, on réunissait les extraits alcooliques et on pressait le résidu.

L'extrait alcoolique, filtré et rendu légèrement alcalin avec de la soude, était concentré à flamme directe jusqu'à 250 cm³, puis on continuait la concentration au bain-marie sur 50° C, jusqu'à consistance sirupeuse. Le sirop était épuisé avec de l'éther de pétrole. La partie insoluble dans l'éther de pétrole, unie aux extraits aqueux provenant d'un traitement ultérieur du muscle par de l'eau bouillante, fournissait le phosphore inorganique.

Pour procurer la fatigue, les auteurs excitaient le sciatique d'un membre avec des stimulus faradiques, laissant l'autre en repos.

Des résultats obtenus il résulte que, *dans les muscles de lapin tétanisés, le phosphore inorganique augmente aux dépens des nucléines.*

Comme conséquence, les auteurs admirent en outre que, durant la contraction musculaire, il se produit, dans les phosphates alcalins préexistant dans le muscle, une transformation de ce genre: K_2HPO_4 (muscle en repos) $\rightarrow KH_2PO_4$ (muscle fatigué).

Cette transformation ne serait occasionnée ni par l'acide carbonique, ni par l'acide lactique, mais par l'acide phosphorique, qui se forme en quantité appréciable dans ces conditions.

Tout va bien, si l'on admet avec Weyl et Zeitler, que le phosphore total extractif est représenté totalement par le phosphore inorganique; mais il n'en est pas ainsi. En effet, mes expériences sur la musculature de lapin on démontré qu'une partie, non négligeable, du phosphore extractif appartient à des substances organiques (1).

D'autre part, la simple augmentation du phosphore total extractif durant la fatigue musculaire ne démontre pas que le phosphore inorganique s'accroisse réellement. Il pourrait se faire, en effet, que les substances dites insolubles — par exemple les nucléines, qui,

(1) A. COSTANTINO, *Brevi notizie riguardanti la tecnica della determinazione del fosforo inorganico, contenuto nei tessuti e nei liquidi dell'organismo animale* (Atti della Soc. Toscana di Scienze natur. (Memorie), vol. XXXI, 1916, et Arch. ital. de Biol., t. LXV, p. 191, 1916).

suivant Weyl et Zeitler, font augmenter le phosphore extractif, dans les conditions susdites d'expérimentation — ne fussent pas dédoublées en partie organique et en phosphore inorganique, mais que le phosphore, dans les produits solubles de scission qui se forment, persistât sous forme organique.

Je rappelle, à ce propos, que les nucléines, les nucléoprotéides traités par du NaOH à 1 %, ou par les ferments pancréatiques, à 37° C pendant 24 heures, ne cèdent pas leur phosphore comme acide phosphorique (1); et, cependant, il se produit des scissions de ces substances en molécules plus simples (2).

Pour mieux interpréter les recherches de Weyl et Zeitler, on devrait dire que, *durant la contraction des muscles de lapin, le phosphore extractif augmente aux dépens des substances nucléiniques.*

Si l'on considère maintenant de plus près la technique employée par les auteurs cités, on voit que même cette dernière correction faite aux conclusions de Weyl et Zeitler ne résiste guère à la critique.

Il suffit en effet de réfléchir à la manière dont les substances extractives étaient extraites du tissu musculaire: alcool à froid et concentration à chaud de l'extract rendu légèrement alcalin. Eau à la température d'ébullition. Les deux solvants à réaction neutre. Avec l'élévation de la température on court le risque qu'une partie de l'acide phosphorique se sépare des substances organiques; en employant des solvants neutres on s'expose, spécialement *dans les muscles en conditions de repos*, à extraire incomplètement les phosphates inorganiques (phosphates alcalino-terreux).

Les recherches de Weyl et Zeitler laissaient, en outre, une lacune du plus haut intérêt à combler: à savoir, si les substances phosphorées organiques extractives participent à la formation de l'acide phosphorique durant la contraction musculaire.

Les études furent reprises par Siegfried (3); mais elles se bornèrent à la recherche d'une substance phosphorée extractive, à laquelle l'auteur donna le nom de *nucléone*. Chez un chien dont

(1) A. PLIMMER, *The Metabolism of organic Phosphorus Compound* (Biochemical Journ., VII, 43-80, 1913).

(2) F. SACHS, *Ueber die Nuclease* (Zeitschr. f. Physiol. Chem., Bd. XLVI, 349, 1905); LEVENE et MEDIGRECEANU, *On Nuclease* (Journ. of Biol. Chem., vol. IX, p. 65, 1911).

(3) M. SIEGFRIED, *Zur Kenntnis des Phosphorfleischsäure* (Zeitschr. f. Physiol. Chem., Bd. XXI, 5, 360, 1866).

on stimulait électriquement les nerfs sciatique et crural, on observait, dans les muscles correspondants, une diminution de l'acide phosphocarnique (nucléone).

On ne sait pas bien, aujourd'hui encore, ce que c'est, chimiquement, que le nucléone de Siegfried. On croit que cette substance est une fraction des substances extractives des tissus animaux, un mélange de substances et non une véritable individualité chimique, comme on le croyait précédemment. En conséquence, je crois que ce n'est pas le cas d'ajouter autre chose, relativement aux recherches de Siegfried.

Des recherches plus étendues et conduites avec de meilleurs moyens d'analyse furent faites par Macleod.

Elles eurent principalement pour but de mieux établir l'importance du nucléone, comme source de l'acide phosphorique durant la concentration musculaire.

Avant tout, je dirai un mot de la méthode suivie par Macleod pour rechercher le phosphore inorganique contenu dans les muscles :

Les muscles étaient desséchés à 100° C. On extrayait avec de l'eau à 50°-60° C. On portait les extraits à *ébullition* pour coaguler les substances protéiques, ensuite on filtrait et on concentrait le liquide filtré. Dans ce liquide, on précipitait le phosphore inorganique au moyen des sels de calcium et de l'ammoniaque. Le précipité obtenu était redissous en acide nitrique et traité par du molybdate d'ammonium; en dernier lieu on dosait le phosphore comme pyrophosphate de magnésium.

L'A. ne se prononce pas à propos de la précipitation avec du molybdate ammonique; il ne dit pas si elle a lieu à *chaud* ou à *froid*. Il semble probable qu'elle avait lieu à chaud, puisque l'A. considérait le précipité obtenu avec les sels de calcium, dans des milieux alcalins, comme dû à la seule présence de phosphates inorganiques.

Pour provoquer la fatigue, l'A. se servit de la roue physiologique, en y tenant un chien pendant 4-5 heures. Il établissait une comparaison entre la musculature en repos et la musculature fatiguée, grâce à une moyenne de valeurs, pour le phosphore, obtenues de six chiens tenus en repos et de quatre chiens fatigués.

Les résultats constatés furent les suivants :

Dans la musculature des chiens fatigués, le phosphore total augmente, ainsi que le phosphore insoluble (lécithines, nucléines) et le phosphore inorganique. L'augmentation de ce dernier a lieu aux dépens des substances phosphorées extractives, le nu-

cléone y participant très peu. Les substances phosphorées extractives ne varient pas.

En résumé, *les résultats obtenus par Macleod sont l'opposé de ceux de Weyl et Zeitler.*

Récemment cette étude fut reprise par Fritz Laquer (1), dans l'intention d'établir si, réellement, durant la contraction musculaire, il se produit une augmentation de l'acide phosphorique, corrélativement à l'augmentation de l'acide lactique.

Le procédé de l'analyse fut de beaucoup amélioré. Les manipulations d'analyse les plus délicates n'avaient jamais lieu au-dessus de la température ordinaire. Comme liquide extractif, on employa une solution de sels de mercure rendue acide avec de l'acide chlorhydrique. Pour les particularités je renvoie aux travaux de G. Embden (2).

Fritz Laquer stimula des muscles isolés de grenouille. Les résultats obtenus furent les suivants :

Avec la stimulation faradique, on n'obtient pas d'augmentation du phosphore inorganique dans le muscle, tandis que l'acide lactique augmente.

L'A. interpréta ses résultats à la lumière apportée par la découverte d'une *substance hypothétique*, appelée Lactacidogène, laquelle, dans ces derniers temps, fut introduite dans la Littérature par G. Embden. Cette substance *appartiendrait aux substances organiques phosphorées extractives* du tissu musculaire, et, sous l'action d'enzymes spéciaux, elle serait rapidement dédoublée en acide lactique et en acide phosphorique, en donnant des quantités presque équimoléculaires des deux acides. L'acide phosphorique ainsi formé irait, par des processus assimilateurs (processus synthétiques), en s'unissant à des hydrates de carbone, régénérer le Lactacidogène.

En dernière analyse, le Lactacidogène serait la substance mère de l'acide lactique; l'acide phosphorique, l'intermédiaire dans la production de celui-ci.

Les choses étant ainsi, on s'explique pourquoi, dans la contraction des muscles de grenouille, on n'observe pas, suivant Laquer, d'augmentation de l'acide phosphorique.

(1) F. LAQUER, *Ueber die Bildung von Milchsäure und Phosphorsäure im Froschsmuskel* (Zeitschr. f. Physiol. Chem., Bd. XCI, S. 60, 1914).

(2) Zeitschr. f. Physiol. Chem., Bd. XCI, S. 1, 1914. La méthode se rapproche, dans ses lignes générales, de celle que j'ai employée dans des recherches faites antécédemment à celles de G. Embden.

Dans les conditions où a expérimenté l'A., *condition, qui, selon lui, sont très proches des conditions physiologiques*, l'acte assimilateur (formation de Lactacidogène) contrebalancerait l'acte désassimilateur (scission du Lactacidogène en acide lactique et en acide phosphorique). Il y aurait, en réalité, durant la contraction musculaire, une formation de molécules d'acide phosphorique, mais ces dernières s'uniraient immédiatement à des hydrates de carbone, donnant origine à une nouvelle quantité de Lactacidogène.

Il est difficile de dire ce que c'est, chimiquement, que le Lactacidogène. Suivant G. Embden, il devrait avoir des points de contact avec l'acide exosoposphorique. *Il aurait la propriété de précipiter avec les sels de baryum dans des milieux alcalins* (l'opposé de ce qu'on observe pour l'autre substance phosphorée extractive: le nucléone).

Le Lactacidogène se trouverait dans les muscles en repos et dans les muscles *non excessivement* fatigués, et, dans ce dernier cas, par régénération. Il semblerait, d'après son importance, qu'il dût se trouver partout dans les diverses espèces de muscles, et cependant les expériences de M. Cohn mentionnent déjà son absence presque complète dans la musculature lisse.

La présence du Lactacidogène dans les muscles serait mieux mise en évidence dans quelques processus post-mortels, par exemple dans la rigidité provoquée par la chaleur, dans les phénomènes autolytiques. Dans ces cas, les processus désassimilateurs étant prépondérants, par scission du Lactacidogène, on devrait obtenir des quantités presque équimoléculaires d'acide lactique et d'acide phosphorique.

Dans quelques-unes de mes expériences, j'ai pu constater que les *substances organiques phosphorées extractives du myocarde, muscle très actif*, qui fournissent le plus d'acide phosphorique en vertu de processus autolytiques, *sont celles qui ne précipitent pas avec les sels de baryum dans des milieux alcalins. Pour la musculature lisse, ce sont les substances protéiques phosphorées qui fournissent le plus d'acide phosphorique durant l'autolyse du tissu musculaire.*

Diverses sont donc les interprétations, relativement aux substances phosphorées qui prennent part aux processus contractiles de la fibre musculaire. On n'a pas pu, jusqu'à présent, établir définitivement si, durant la contraction musculaire, il se produit, ou non, de l'acide phosphorique.

Dans la production de l'acide phosphorique, les substances qui, dans les conditions organiques susdites, eurent le plus d'import-

tance furent: tantôt les substances nucléiniques (Weyl et Zeitler); tantôt le nucléone (Siegfried), que l'on pourrait considérer comme le précurseur du Lactacidogène, puisqu'on peut en obtenir de l'acide lactique et de l'acide phosphorique; tantôt les substances extractives, abstraction faite du nucléone (Macleod). En dernier lieu, parmi les substances extractives, le Lactacidogène? (Laquer) aurait une grande importance.

Des dernières recherches rappelées ci-dessus, il ressort clairement que, aujourd'hui, il y a une tendance toujours plus grande à porter l'attention sur les substances extractives du tissu musculaire (1). C'est en elles qu'on voudrait trouver les caractéristiques essentielles qui déterminent l'acte de la contraction musculaire.

Au milieu d'une si grande incertitude (2) il était donc utile de reprendre les recherches et, avant tout, de répéter, avec de meilleurs moyens d'analyse, celles de Weyl et Zeitler sur les lapins et celles de Macleod sur les chiens.

Partie analytique.

Le matériel fut analysé à l'état frais, dès que l'animal était tué, par saignée. De l'ensemble de la musculature des membres postérieurs, subdivisée d'abord avec un couteau de cuisine ordinaire, on prélevait les échantillons, en prenant, du membre fatigué et du membre en repos, des quantités de muscle presque égales. La substance, exactement pesée, était, en dernier lieu, triturée avec du quartz, dans un mortier en porcelaine. Ensuite on la mettait dans un bocal, en recueillant la partie adhérente au mortier avec du papier à filtrer privé de cendres.

L'analyse, exécutée suivant les indications qui se trouvent dans un de mes travaux, avait toujours lieu à la température ordinaire.

On détermina le résidu sec, le phosphore total, le phosphore extractif et le phosphore inorganique. Pour le phosphore total et pour le phosphore extractif, on exécuta l'incinération par voie

(1) Voir aussi mes recherches sur l'autolyse du tissu musculaire, où l'attention est portée sur les substances organiques et phosphorées extractives (*Arch. di Farm. sperim. e Scienze affini*, vol. XX, p. 289, 1915 et *Arch. ital. de Biol.*, t. LXIII, p. 396, 1915).

(2) Pour la partie bibliographique, j'ai mentionné exclusivement les recherches faites directement sur le tissu musculaire. J'ai donc laissé de côté les recherches indirectes, telles que l'analyse de l'urine durant la fatigue, car les résultats de ces dernières sont de nature plus complexe.

humide ($\text{H}_2\text{SO}_4 + \text{HNO}_3$). Le phosphore inorganique fut déterminé suivant les indications qui se trouvent dans un de mes précédents travaux. Je fais observer seulement que les diverses opérations d'analyse avaient toujours lieu à la température ordinaire.

Tableau I. — *Lapin.* — Après avoir détaché, de l'animal, le train postérieur, on le plaçait dans un récipient chauffé à 37°C .

Les stimulations électriques étaient portées à quatre longues aiguilles d'argent enfoncées dans les muscles. Des muscles rouges, on analysa: le demi-tendineux, le crural, le carré crural et le soléaire.

Expérience II. — Durée des stimulus, 20 minutes

<i>Id.</i>	<i>IV.</i>	—	"	"	"	30	"
<i>Id.</i>	<i>V.</i>	—	"	"	"	20	"

Durant les 10-15 premières minutes, les contractions furent très énergiques, puis elles s'affaiblirent.

Tableau II. — *Lapin anesthésié avec de l'éther.* — Les stimulations faradiques simples furent portées par voie nerveuse aux muscles des membres postérieurs de l'animal intègre. On stimula le nerf sciatique et le nerf crural.

Durée des stimulations: *Expér. I*, 2 heures et 40 minutes; *Expér. II*, 2 heures; *Expér. III*, 3 heures et 20 minutes.

Tableau III. — *Lapin anesthésié avec de l'éther.* — Comme dans le tableau II. On employa des stimulus électriques tétanisants.

Durée des stimulations: *Expér. I*, 2 heures; *Expér. II*, 2 heures et 10 minutes; *Expér. III*, 1 heure et 55 minutes.

Tableau IV. — *Chien anesthésié avec de l'éther-chloroforme.* — On stimula le sciatique et le crural. Stimulus électriques tétanisants.

Durée des stimulations: *Expér. I*, 1 heure et 30 minutes; *Expér. II*, 1 heure et 25 minutes.

TABLEAU I.
Stimulus faradiques chaque deux secondes. — *Train postérieur détaché de l'animal.*

N° d'ordre	Date	Poids du lapin en gr.	Muscles des membres postérieurs		Substance employée en gr.	Phosphore à l'état de $Mg_2P_2O_7$		Annotations
			Conditions	Qualité		Phosphore total extractif	Phosphore inorganique	
I.	15-X-1915	1900 m.	Reposés à 37° C pendant 1/2 heure	Rouges Pâles	12,6154 12,4542	0,0182 0,0204	0,0230 0,0256	Dans tous les échantillons analysés, on ajouta cm ³ 100 de liquide extracteur. — De l'extract, on analysa: 50 cm ³ pour le phosphore inorganique et 25 cm ³ pour le phosphore total extractif.
II.	18 "	1520 f.	Fatigués	Rouges Pâles	10,4266 10,3902	0,0140 0,0170	0,0185 0,0221	
III.	20 "	1920 f.	Reposés	Rouges Pâles	10,5258 10,5596	0,0140 0,0191	0,0184 0,0239	
IV.	26 "	1770 f.	Fatigués	Id.	10,7394	0,018	0,0252	
V.	27 "	1820 f.	Reposés Fatigués	Id. Pâles membre gauche membre droit	11,2819 11,3420	— 0,0196	0,0299 0,0310	

TABLEAU II.
Stimulus faradiques. — Train postérieur non détaché de l'animal
 (Une stimulation chaque deux secondes).

Numéro d'ordre	Date	Poids du lapin en gr.	Muscles des membres postérieurs	Substance employée en gr.	Liquide extracteur ajouté en cm ³	Phosphore à l'état de Mg ₂ P ₂ O ₇		Résidu sec % gr.	mg. azote extractif dans 100 cm ³ d'extractif	Annotations
						Phosphore total extractif	Phosphore inorgan.			
I.	29-III-1916	2060 f.	Reposés (membre gauche)	48,2192	250	0,060	0,078	—	55	On analysa, de l'ex- trait: cm ³ 100 pour le Ph. inorganique; cm ³ 50 pour le Ph. total extractif.
			Fatigués (membre droit)	48,0049	250	0,056	0,080	—	57	
II.	31 " "	2150 m.	Reposés (membre gauche)	45,9500	250	0,056	—	—	—	On analysa, de l'ex- trait: cm ³ 100 pour le Ph. inorganique; cm ³ 50 pour le Ph. total extractif.
			Fatigués (membre droit)	42,4379	250	0,0566	—	—	—	
III.	19-V-1916	2340 m.	Reposés (membre gauche)	30,59	100	0,0436	0,0569	23,00	—	On analysa, de l'ex- trait: cm ³ 45 pour le Ph. inorganique; cm ³ 25 pour le Ph. total extractif.
			Fatigués (membre droit)	30,14	100	0,0434	0,0640	22,31	—	

TABLEAU III.
Stimulus électriques tétaüsants. — *Train postérieur non détaché de l'animal*
(environ 56 stimulations chaque deux secondes).

Numéro d'ordre	Date	Poids du lapin en gr.	Muscles des membres postérieurs	Substance employée en gr.	Liquide extracteur ajoutée en cm ³	Phosphore à l'état de Mg ₂ P ₂ O ₇		Résidu sec % gr. de la substance analysée	Phosphore total % gr. de substance fraîche	Phosphore total % gr. de substance sèche	Annotations
						Phosphore total extractif	Phosphore inorganique				
I.	1916 8-VI	2200 m.	Reposés (membre gauche)	25,8332	100	0,0367	0,0456	—	—	—	On analysa, de l'ex- trait: 45 cm ³ pour le Ph. inorganique et 25 cm ³ pour le Ph. total extractif.
			Fatigués (membre droit)	26,5832	100	0,0366	0,0440	—	—	—	
II.	9 "	1700 f.	Reposés (membre gauche)	27,1610	100	0,0328	—	20,43	0,206	1,01	On analysa, de l'ex- trait: 100 cm ³ pour le Ph. inorganique et 50 cm ³ pour le Ph. total extractif.
			Fatigués (membre droit)	28,8786	100	0,0328	—	18,08	0,200	1,11	
III.	17 "	2070 f.	Reposés (membre gauche)	35,4200	200	0,0598	0,0892	—	—	—	
			Fatigués (membre droit)	35,0192	200	0,0558	0,0855	—	—	—	

TABLEAU IV.
Train postérieur « in situ ». — *Stimulus faradiques tétanisants.*

Numéro d'ordre	Date	Poids du chien en kg.	Muscles des membres postérieurs	Substance employée en gr.	Phosphore à l'état de pyrophosphate de magnésium		Phosphore total ‰ gr.	Résidu sec ‰ gr. de muscle	Annotations
					total extractif	inorganique			
I.	1916 15-VI	4,800 m.	Reposés (membre droit)	26,19	0,0344	0,0344	(de substance sèche) 0,943	24,99	Aux échantillons analysés on ajouta 100 cm ³ de li- quide extracteur. De l'ex- trait, on analysa cm ³ 45 pour le phosphore inor- ganique et 25 cm ³ pour le phosphore total extractif.
			Fatigués (membre gauche)	26,92	0,0350	0,0414	0,951	24,71	
II.	9-VII	23,00 m.	Reposés (membre gauche)	49,08	0,1210	—	(de substance fraîche) 0,2305	25,78	Aux échantillons analysés on ajouta 200 cm ³ de li- quide extracteur. De l'ex- trait, on analysa cm ³ 100 pour le phosphore total extractif.
			Fatigués (membre droit)	49,39	0,1196	—	0,2304	25,61	

CONCLUSIONS

I. LAPIN. — *a) Durant la contraction des muscles*, soit avec des stimulus simples, soit avec des stimulus tétanisants, *le phosphore total, le phosphore extractif et le phosphore inorganique ne varient pas dans le tissu musculaire*. Les conclusions de Weyl et Zeitler, suivant lesquels les substances nucléiniques du *tissu musculaire* fournissent de l'acide phosphorique durant la contraction du muscle, sont erronées.

b) L'azote contenu dans les extraits de muscle (1) (azote qui ne représente pas la totalité de l'azote extractif) ne varie pas durant la contraction musculaire.

c) La répartition du phosphore entre les substances phosphorées des muscles pâles et des muscles rouges est la même que celle que j'ai observée pour les muscles pâles et pour les muscles rouges de poulet.

II. CHIEN. — Durant la contraction musculaire (stimulus faradiques tétanisants), *le phosphore total et le phosphore extractif ne varient pas dans les muscles. Le phosphore inorganique augmente.*

Que l'augmentation du phosphore inorganique dans le muscle fatigué doive être attribuée exclusivement aux processus contractiles de la fibre musculaire, c'est ce dont on se persuade mieux encore si l'on pense que les deux échantillons (muscle en repos et muscle fatigué) furent prélevés d'un même animal et que les valeurs pour le phosphore total et pour le phosphore extractif furent égales dans les deux membres analysés.

Mes présentes recherches modifient un peu les conclusions de Macleod. Suivant cet auteur, durant la fatigue du tissu musculaire du chien: *a) le phosphore total et, par conséquent, le phosphore insoluble (lécithines, nucléines) augmente; b) le phosphore extractif ne varie pas, tandis que le phosphore inorganique augmente.*

La première partie des conclusions de Macleod, après ce que j'ai rapporté plus haut, ne peut plus être soutenue.

(1) De quelques-unes de mes recherches précédentes, il résulte que, avec les sels de mercure (HgCl_2) et l'acide chlorhydrique, on ne parvient pas à extraire totalement les substances azotées extractives du tissu musculaire. De ces substances, on extrait totalement les amino-acides, la créatine et l'urée.

Mes recherches parlent pour et contre une augmentation du phosphore inorganique durant la contraction musculaire. Pour le lapin, les résultats ont été négatifs, et ils concordent avec ceux qu'avait obtenus F. Laquer pour les muscles isolés de grenouille. Pour le chien, ils parleraient en faveur d'une augmentation, concordant avec ceux qui ont été obtenus par Macleod pour les muscles de cet animal.

Quelle est la raison de cette diversité de résultats? Dans mes conditions d'expérience, il n'y a pas lieu de parler d'un degré plus ou moins avancé de fatigue du tissu musculaire dans le cas de muscles du lapin et du chien.

Je crois qu'une étude sur les substances phosphorées musculaires, étendue aux animaux herbivores et aux animaux carnivores, pourra nous instruire à ce sujet.

De l'ensemble de mes résultats, il ressort que la recherche chimique a besoin d'être plus approfondie et plus étendue pour nous permettre de tirer, des données analytiques, des conclusions de caractère général. Et il ne nous est pas permis de parler, pour le moment, de l'importance plus ou moins grande de telle ou telle substance hypothétique dans les processus contractiles de la fibre musculaire.

Un fait d'ordre plus général apparaît, à savoir que, durant la contraction musculaire, le phosphore total et le phosphore extractif n'augmentent pas dans le tissu musculaire. Il en résulte que, dans ces conditions d'expérimentation, *les substances nucléiniques et les substances lécithiniques de la musculature striée ne cèdent leur phosphore, ni comme acide phosphorique, ni en union à des substances organiques solubles* (1).

Des études ultérieures nous diront mieux quels sont les équilibres qui peuvent exister entre les substances extractives non phosphorées (par exemple les hydrocarbonates) et l'acide phosphorique du tissu musculaire.

(1) Voir aussi A. COSTANTINO, *La composizione chimica ed il significato biologico delle sostanze fosforate del tessuto muscolare striato e liscio* (Nota III) (*Atti della Soc. Toscana di Scienze natur.* (Memorie), vol. XXXI, Pisa; *Arch. ital. de Biol.*, t. LXV, p. 185, 1916).

Recherches sur la genèse de l'acide sulfocyanique chez les animaux.

III^e NOTE (1)

par le D^r S. DEZANI.

(Laboratoire de Matière Médicale et d'Iatrochimie de l'Université de Turin,
dirigé par le Prof. P. Giacosa).

(RÉSUMÉ DE L'AUTEUR)

I. — Sur le mécanisme de transformation des nitriles en acide sulfocyanique chez les animaux.

Comme l'a démontré Lang (2), et comme j'ai eu occasion de le rappeler plusieurs fois dans les notes précédentes, les nitriles gras introduits dans l'organisme animal donnent origine à de l'acide sulfocyanique, qui est éliminé abondamment avec l'urine.

Pour expliquer cette transformation, Röhmman (3) a émis l'hypothèse que le nitrile se copule d'abord avec le sulfhydryle des substances protéiques et de leurs produits de démolition, pour donner un acide thio-imidique, duquel, par oxydation, on aurait ensuite de l'acide sulfocyanique. Mais la facilité avec laquelle les composés cyaniques, en général, et les nitriles en particulier, sous l'action des oxydants, donnent de l'acide cyanhydrique m'induisit

(1) *Archivio di Farmacol. sperim. e Scienze affini*, vol. XXIV, 1917. — Pour les deux premières notes, voir *Arch. ital. de Biol.*, t. LXVI, p. 328.

(2) *Archiv. f. exper. Pathol. u. Pharmak.*, XXXIV, p. 247.

(3) *Biochemie*, Berlin, 1908, p. 360.

à penser que, d'une manière analogue, les nitriles, dans l'organisme, sont décomposés en HCN.

Par exemple, l'acétonitrile, avec le permanganate, potassique s'oxyde suivant l'équation:



avec le peroxyde d'hydrogène, l'oxydation est plus profonde:



L'acide cyanhydrique qui a pris origine dans l'organisme par des réactions analogues pourrait alors donner lieu — comme il le fait en effet — à la formation d'acide sulfocyanique.

Dans ma note II* sur cette question (3), j'ai déjà démontré que mon hypothèse est appuyée indirectement par le fait que le composé qui résulte de l'union de l'acétonitrile avec l'hydrogène sulfuré $\left(\text{CH}_3 \cdot \text{C} \begin{smallmatrix} \text{NH}_2 \\ \text{S} \end{smallmatrix} \right.$ ou bien $\text{CH}_3 \cdot \text{C} \begin{smallmatrix} \text{NH} \\ \text{SH} \end{smallmatrix} ? \right)$ ne donne pas lieu,

chez le chien, à la formation de CNSH; que la formation d'un semblable composé ne peut être invoquée comme un facteur de défense de l'organisme contre le nitrile, ce composé étant plus toxique que le nitrile d'où il dérive (4); que, par conséquent, l'hypothèse de Röhmman ne peut être acceptée.

Pour que mon hypothèse se transformât en réalité, il restait à démontrer directement, *in vitro* ou *in vivo*, que l'acide cyanhydrique se forme des nitriles par l'action des enzymes de l'organisme. Les résultats des expériences faites dans cette direction forment le sujet de la première partie de cette note.

J'ai essayé, avant tout, de démontrer l'oxydation des nitriles en acide cyanhydrique par le moyen des enzymes oxydants des tissus, et plus précisément du foie.

(1) GUARESCHI, *Giornale della R. Accad. di Medicina di Torino*, 1895, p. 666.

(2) DEZANI, *Atti della R. Accad. delle Scienze di Torino*, LIII.

(3) DEZANI, *Arch. di Farmacol. speriment. e Scienze affini*, XXIV, 1917. — *Arch. ital. de Biol.*, t. LXVI, p. 341.

(4) Tandis, en effet, qu'il faut gr. 0,5 d'acétonitrile par kg. de poids pour provoquer, chez le chien, de graves phénomènes d'empoisonnement, dans la première de mes expériences avec la thio-acétamide, gr. 0,10 de cette substance, par kg. de poids, suffisent pour jeter le chien dans un état de prostration d'où il ne put sortir qu'au bout de plusieurs jours.

Dans ce but, le foie de veau, prélevé immédiatement après la mort de l'animal, était réduit en fine bouillie et traité par deux parties d'alcool. Après avoir agité pendant 10 minutes, on filtrait; le résidu était traité pendant 10 autres minutes par 2 parties d'un mélange alcool-éther (2:1), et, enfin, pendant 10 autres minutes encore par de l'éther pur. On filtrait de nouveau, on exprimait fortement le résidu à travers de la toile, on séchait dans le vide et enfin on le pulvérisait (1).

La préparation, essayée avec les habituels réactifs des enzymes oxydants, se montrait très active.

La poudre de foie, dans certains cas, était suspendue simplement en solution physiologique; dans d'autres cas — quand on supposait qu'une légère alcalinité pût favoriser la réaction — on ajoutait, à la solution, 25 ‰ de carbonate sodique. Les expériences dans cette direction furent faites, soit simplement sur ces mélanges, après adjonction d'acétonitrile, soit en faisant barboter un courant d'oxygène, soit en maintenant sur les mélanges une atmosphère d'oxygène (à la pression de 15-20 mm. de mercure), soit enfin en présence de peroxyde d'hydrogène (2). En aucun cas, le papier picrosodé suspendu au-dessus des mélanges ne prit une coloration révélant quelque trace d'acide cyanhydrique qui se serait développé des mélanges. La recherche de cet acide, ou de l'acide sulfocyanique, dans les divers mélanges, eut constamment un résultat négatif.

Voyant l'inutilité de mes tentatives pour obtenir l'oxydation des nitriles par l'action des ferments du foie séché et pulvérisé, je me suis demandé si cette oxydation pouvait être provoquée par la bouillie de foie frais. Dans le but de résoudre cette question, dès que le foie avait été pris de l'animal, on le triturerait avec une petite machine chauffée à + 40° C; la bouillie était recueillie dans des récipients chauffés également à + 40°, puis elle était placée dans les ballons d'expérience où se trouvait déjà la solution physiologique simple, ou la solution alcaline, ou la solution acide, suivant les cas, chauffée également à la même température.

Par brièveté je ne rapporte pas ici le cours des expériences tel

(1) La méthode que j'ai suivie est à peu près celle qui est indiquée par BATTELLI, *C. R.*, 138, p. 651.

(2) Pour les particularités de ces expériences, je renvoie le lecteur à la note originale.

qu'il est mentionné dans mon journal; je dirai immédiatement que, ayant répété, avec de la bouillie de *foie frais*, toutes les expériences faites précédemment, les résultats ne furent pas différents: en aucun cas je ne pus démontrer que les nitriles eussent donné lieu à une formation d'acide cyanhydrique.

Ici, je me suis demandé si cette transformation des nitriles, au lieu d'être provoquée par de simples constituants chimiques du protoplasma, ne pourrait pas l'être par les éléments histologiques considérés comme unités morphologiques vivantes. En conséquence, j'ai transporté mes recherches sur l'animal vivant.

Un lapin du poids de kg. 1,7 est tué pour le contrôle; on le saigne, on prélève les viscères (foie, reins, rate, cœur) et la masse musculaire. Sang, viscères et masses musculaires (ces dernières parties après trituration) sont soumis à la distillation séparément, après acidulation avec de l'acide tartarique suivant les modalités habituelles indiquées par les auteurs pour la recherche de l'acide cyanhydrique. On recueille 20 cm³ de chaque liquide distillé, en portions de 5 cm³ l'une.

Aucun des liquides distillés ne présenta la réaction du bleu de Prusse, et aucun d'eux ne provoqua une coloration quelconque sur le papier picrosodé à la suite de l'ébullition.

EXPÉRIENCE 1. — *Un lapin du poids de kg. 1,5*, le 28 mai 1917, au soir, reçoit cm³ 0,2 d'acétonitrile par injection. L'urine de la nuit se colore déjà fortement en rouge avec du FeCl₃. Le matin du 29, l'animal reçoit encore, par injection, cm³ 0,4 de nitrile. Dans l'après midi, l'animal, dont l'urine contient de notables quantités d'acide sulfocyanique, est sacrifié. On en prélève les organes dans lesquels, comme l'a démontré Bischof (1), s'accumule de préférence l'acide cyanhydrique, et, après trituration, on les soumet à la distillation. Dans le liquide distillé, *on ne rencontre nulle trace de HCN, pas même à la réaction avec le papier picrosodé.*

On soumet encore, séparément, à la distillation le sang et la masse musculaire; le résultat est également négatif.

On répète l'expérience; et les résultats sont les mêmes.

EXPÉRIENCE 2. — *Un lapin du poids de kg. 1,6* reçoit par injection, le soir du 28 mai, cm³ 0,1 de nitrile; le matin du 29 cm³ 0,2, et, le soir,

(1) *Ber. d. d. Chem. Ges.*, XVI, p. 1337.

cm^3 0,3 de substance. Le matin du 30, on pratique, sur l'animal, une injection de cm^3 0,5 de nitrile. Dans l'après-midi, l'animal est toujours vif; à 15 h. 30', on lui injecte 1 cm^3 de substance; l'animal manifeste bientôt des symptômes d'intoxication et succombe dans l'espace de 1 heure et demie. Le lapin est immédiatement saigné; *le sang a une odeur marquée d'acide cyanhydrique*; on le soumet à la distillation après dilution convenable; *le liquide distillé (25 cm^3 en 5 portions égales) réagit fortement sur le papier picrosodé.*

Les viscères (dont la bouillie exhale, elle aussi, une odeur d'amandes amères) et la masse musculaire sont également soumis, séparément, à la distillation; dans ce cas aussi, la réaction du liquide distillé sur le papier picrosodé est positive et bien évidente.

D'aucun des liquides distillés, cependant, on ne peut obtenir la formation du bleu de Prusse. On réunit alors les diverses portions du liquide distillé, puis on distille de nouveau, et l'on recueille 5 cm^3 de liquide; *celui-ci dévoile alors d'une manière très nette la présence d'acide cyanhydrique à la réaction du bleu de Prusse.*

EXPÉRIENCE 3. — On répète l'expérience sur l'animal de plus grosse taille, et pour plus de précision, sur un chien de kg. 5,2. Le soir du 11 juin, le chien reçoit, par injection, cm^3 0,5 d'acétonitrile; le lendemain, on lui injecte, dans la matinée, 1 cm^3 et, dans l'après-midi, 2 cm^3 de nitrile; enfin le matin du 13, on administre au chien 3 cm^3 de substance, toujours par la voie hypodermique. Le chien succombe dans l'après-midi. On le saigne et on en prélève les viscères. Le sang et les viscères, réduits en bouillie, dégagent nettement une odeur d'acide cyanhydrique; soumis à la distillation, ils donnent un liquide qui *donne au papier picrosodé une nette coloration rouge*; après avoir réuni les liquides, on les soumet à une nouvelle distillation, et, dans les premières portions du liquide distillé, il est possible alors de *contrôler la présence d'acide cyanhydrique au moyen de sa transformation en bleu de Prusse.*

Ces deux dernières expériences sont nettement démonstratives.

L'acétonitrile introduit dans l'organisme est — probablement en vertu de phénomènes d'oxydation — partiellement transformé en acide cyanhydrique. Si cette transformation n'a pu être démontrée chez des animaux profondément empoisonnés avec des nitriles, tandis qu'elle n'a pu être mise en évidence chez des animaux qui avaient reçu des doses non toxiques de nitriles (exp. 1), cela peut dépendre de ce que, dans ce dernier cas, l'acide cyanhydrique qui

prend origine du nitrile doit toujours être en quantité restreinte (1), et que l'animal peut facilement se défendre contre cet acide en le transformant, à *l'état naissant*, en acide sulfocyanique, inoffensif pour lui.

Quand, au contraire, ou bien les pouvoirs de défense de l'organisme contre le nitrile sont diminués (comme cela doit avoir lieu quand l'animal se trouve en état de grave empoisonnement), ou bien la quantité d'acide cyanhydrique qui s'est formée est trop forte pour être toute copulée avec le sulfhydrile, dont l'animal a peut-être de faibles réserves, on peut alors rencontrer de l'acide cyanhydrique libre chez les animaux.

Mes déductions à ce sujet sont appuyées par le fait mis bien souvent en évidence par les auteurs (Lang, Heymanns, etc.) d'une action antitoxique de certains composés sulfurés sur les nitriles. Puisque, dans mes recherches, le corps qui résulte de l'union de l'acétonitrile avec l'hydrogène sulfuré, s'est montré plus toxique que le nitrile lui-même, il faut admettre que cette action antitoxique s'exerce, non sur le nitrile, mais sur le groupe — CN, qui a pris origine de ce dernier. Ainsi nous pourrions alors nous expliquer que le pouvoir de défense de l'organisme contre des doses — diversement toxiques — de nitrile ne puisse être abaissé par l'acide cyanhydrique qui se dégage du nitrile à la suite de l'ingestion de composés sulfurés, cet acide trouvant alors des quantités de composés sulfurés suffisantes pour sa transformation immédiate en acide sulfocyanique; l'animal peut, en conséquence, réagir contre l'empoisonnement.

Si l'on considère ensuite quelle puissante action inhibitrice exerce l'acide cyanhydrique sur les oxydases et sur les peroxydases, on peut entrevoir que la diminution du pouvoir de défense des animaux contre les nitriles dépend précisément de la diminution de la capacité oxydative de l'organisme envers ces derniers, par l'action de l'HCN auquel ils donnent origine, et qui, peut-être à cause de l'épuisement des réserves du sulfhydrile, ne peut être neutralisé par sa transformation en acide sulfocyanique.

Le tableau de l'empoisonnement par des nitriles peut alors se manifester entièrement, et, peut-être, à celui-ci peut s'associer

(1) Cela peut se déduire, avant tout, du fait que seulement une quantité assez restreinte du nitrile ($1/7.4/10$) subit cette transformation, et avec une grande lenteur; en second lieu, des observations de Giacosa, qui fait remarquer que le tableau de l'action toxique des nitriles se différencie nettement de celui de l'acide cyanhydrique.

l'action toxique de l'acide cyanhydrique qui s'est formé et qui circule comme tel dans l'organisme.

En somme, il me semble qu'on peut déduire, de ces recherches, que la formation d'acide prussique qu'on observe durant l'empoisonnement par des nitriles peut et doit avoir lieu aussi pour des doses non toxiques de ces composés; et puisque l'acide prussique, dans l'organisme, donne lieu à la formation d'acide sulfocyanique (Lang, *loc. cit.*), il me semble qu'on doit penser que l'acide sulfocyanique qui comparait dans l'urine des animaux après l'administration de nitriles provient précisément d'acide cyanhydrique qui a pris origine des nitriles dans l'organisme même.

Ce mécanisme de transformation peut, en définitive, être représenté ainsi:



II. — De quelles substances l'acide sulfocyanique prend-il origine chez les animaux?

Bien que, depuis plus de 40 ans, l'acide sulfocyanique ait été rencontré parmi les constituants normaux de quelques liquides de l'organisme animal, nous ne savons cependant presque rien sur sa genèse, et, sous ce rapport, nous nous trouvons presque exclusivement en présence d'hypothèses.

Bruylants (1) — l'un des premiers qui aient porté leur attention sur la question qui nous occupe ici — a pu démontrer que l'élimination de l'acide sulfocyanique est indépendante du genre de nutrition. Trois groupes de 3 personnes chacun, lesquels, avant l'expérience avaient eu la même alimentation, et, durant l'expérimentation, avaient été soumis à des régimes divers, éliminaient des quantités très différentes d'acide rhodanique avec la salive et avec l'urine; mais, pour chaque individu en particulier, la quantité d'acide sulfocyanique émise se montra indépendante de la qualité de l'aliment.

Suivant l'auteur, l'acide sulfocyanique peut trouver exclusivement son origine dans les substances protéiques: il parvenait en effet, *in vitro*, à obtenir de l'acide sulfocyanique de l'albumine

(1) *Maly's Jahresb.*, 1888, p. 136.

d'œuf et des protéines du sang, 1°) par distillation sèche, 2°) par fusion avec de l'hydrate sodique, 3°) par ébullition avec de la solution de potasse caustique à 60 %. Pour Bruylants, la synthèse de l'acide sulfocyanique dans l'organisme animal a lieu par l'union du groupe —CN avec le sulfhydrile, soit que le groupe —CN préexiste déjà dans les substances protéiques (Latham-Gautier), soit qu'il prenne origine des bases xantiques (Bruylants).

Nencki (1) — s'appuyant sur les expériences de Lang, sur celles de Pascheles et sur les siennes propres — pense que, puisque, dans l'hydrolyse des substances protéiques, il apparaît de nombreux aminoacides, ceux-ci peuvent, dans le métabolisme cellulaire, donner lieu, par oxydation, à la formation de nitriles (contenant un atome de C de moins que les aminoacides d'où ils dérivent): ces nitriles, alors, par suite du détachement du groupe alchique lié au groupe —CN et de la soudure successive de celui-ci avec le sulfhydrile, pourraient donner de l'acide sulfocyanique.

Ces vues de Bruylants et de Nencki ont trouvé un appui indirect dans les expériences de Plimmer (2), qui, par oxydation de certains aminoacides, obtint de notables quantités d'acide cyanhydrique (glycocolle 11,1 %, acide aspartique 7,7 %).

Ces hypothèses sur la genèse de l'acide sulfocyanique, chez les animaux, trouvent-elles leur justification dans les faits?

C'est pour essayer de donner une réponse à cette demande que j'ai entrepris les expériences rapportées dans la 2^e partie de cette note et celles qui seront publiées successivement.

LES BASES PURINIQUES DONNENT-ELLES DE L'ACIDE SULFOCYANIQUE DANS L'ORGANISME? — L'idée de rechercher si les bases puriniques peuvent donner du CNSH dans l'organisme me fut suggérée par quelques observations faites par Bruylants (*loc. cit.*). Cet auteur observe que l'acide rhodanique apparaît seulement chez les animaux qui éliminent l'N spécialement sous forme d'urée, mais que le composé fait défaut chez les reptiles et chez les oiseaux, dans l'urine desquels l'N apparaît spécialement sous forme d'acide urique. Chez les individus atteints de la gravelle, Bruylants observa un abaissement de $\frac{1}{20}$ sur la valeur normale dans la quantité d'acide sulfocyanique éliminé avec l'urine; et, dans l'urine d'un goutteux, émise durant un attaque du mal, il ne rencontra pas trace de ce composé.

(1) *Ber. d. d. Chem. Ges.*, XXVIII, p. 1318.

(2) *Maly's Jahresb.*, 1904, p. 17.

J'ai choisi, pour ces expériences, deux dérivés de la purine, la *guanine* et l'*acide urique*, pour expérimenter avec deux substances, dont l'une (l'acide urique) contient seulement l'N du noyau purinique, et l'autre (la guanine) porte aussi un atome de N aminique.

1° *Guanine*. — La guanine introduite dans l'organisme disparaît presque totalement: parmi ses produits de décomposition, on observa la xanthine et l'acide urique (1). Mais une petite fraction seulement de la guanine ingérée se retrouve sous forme de ces dérivés; relativement au sort du reste, nous savons peu de chose.

Je me suis demandé si, conformément à l'hypothèse de Bruylants, on pouvait démontrer que cette substance donne origine à de l'acide sulfocyanique dans l'organisme animal.

Un chien, du poids de kg. 5, reçut dans une journée et en parties égales dans les deux repas — gr. 6 de guanine: le lendemain matin, l'animal absorba 6 autres gr. de guanine en une seule fois. Pendant la durée de cette expérience (et d'autres qui suivirent), le chien reçut chaque jour exclusivement une soupe formée de 150 gr. de pain et 500 cm³ de bouillon. L'urine était recueillie tous les jours et essayée déjà directement avec le FeCl₃, après acidification avec du HCl dilué.

L'urine de l'animal, avant, durant et après l'administration de guanine, ne réagit point directement avec le chlorure ferrique, le dosage de l'acide sulfocyanique ne présenta aucune variation dans le contenu de ce composé pendant la durée de l'expérience (2).

2° *Acide urique*. — Le mode de se comporter de l'acide urique dans les divers organes animaux est encore discuté. Pour quelques auteurs (Wiekowski, Soetbeer et Ibrahim, etc.) l'homme ne possède pas la capacité de transformer ultérieurement l'acide urique; d'autres auteurs, au contraire (Burian, Schittenhelm et Schmid), trouvèrent que l'acide urique, introduit par la bouche, ou injecté, chez l'homme, disparaît en grande partie, ce qui démontre qu'il subit une transformation; suivant Schittenhelm (3), parmi les

(1) KERNER, cité par Schittenhelm et Bendix (voir ci-dessous). — STADTHAGEN, *ibid.* — BURIAN et SCHUR, *Maly's Jahresb.*, 1901, p. 757. — KRÜGER et SCHMIDT, *Hoppe Seyler's Zeitschr.*, XXXIV, p. 449. — SCHITTENHELM et BENDIX, *Ibid.*, XLIII, p. 365.

(2) Pour les données analytiques, je renvoie le lecteur à la note originale.

(3) Voir, à ce sujet, RÖHMANN, *Biochemie*, Berlin, 1908, et LAMBLING, *Précis de Biochimie*, Paris, 1911.

produits de décomposition il y aurait de l'urée. Mais ce pouvoir oxydant envers l'acide urique n'est au contraire contesté par personne pour d'autres animaux (chien, lapin, chat, etc.).

Le chien de l'expérience précédente reçoit, le soir du 27 mai 1917, 3 gr. d'acide urique; dans la matinée du 28, on administre, à l'animal, 4 autres grammes, et, le soir, 5 gr. d'acide.

L'urine ne présenta directement aucune trace de réaction avec le chlorure ferrique durant l'expérience; l'analyse quantitative démontra que, chez le chien, l'acide urique ingéré ne donne pas lieu à la formation d'acide sulfocyanique.

LES AMINOACIDES DONNENT-ILS DE L'ACIDE SULFOCYANIQUE DANS L'ORGANISME? — Le fait, constaté par Plimmer, d'une notable formation, *in vitro*, d'acide cyanhydrique par oxydation de la glycocolle et de l'acide aspartique me poussa à rechercher si, comme produit de quelque réaction secondaire dans la destruction de ces corps dans l'organisme, il pouvait, par oxydation, se former de l'acide cyanhydrique, et, de celui-ci, de l'acide sulfocyanique.

1° *Glycocolle*. — Le mode de se comporter de la glycocolle dans l'organisme animal a été bien souvent étudié par divers auteurs (Schultzen et Nencki (1), Salkowski (2), v. Knierem (3), Ignatowski (4) et autres), qui ont tous conclu à sa complète destruction, son azote apparaissant, dans l'urine, dans sa presque totalité sous forme d'urée ou d'acide urique, suivant les animaux. Si, cependant, on observe les données de ces auteurs, il est facile de constater qu'une petite quantité de l'azote de la glycine ingérée échappe à l'analyse: ce manque de concordance entre les données est-il simplement imputable, comme le veulent les auteurs, aux erreurs inévitables dans des analyses de liquides aussi complexes que l'urine, ou bien cette fraction de N qui ne comparaît pas sous forme d'urée ou d'acide urique peut-elle se retrouver dans l'urine sous forme d'autres composés, et, parmi ceux-ci, d'acide sulfocyanique?

Le même chien reçoit, le soir du 5 juin 1917, gr. 6 de glycine; dans la journée du 7, il absorbe, avec les deux repas, 20 gr. d'acide.

(1) *Maly's Jahresb.*, 1872, p. 298.

(2) *Hoppe Seyler's Zeitschr.*, IV, p. 54 et 100.

(3) *Maly's Jahresb.*, 1877, p. 218.

(4) *Hoppe Seyler's Zeitschr.*, XLII, p. 371.

Durant toute la durée de l'expérience, il n'apparut pas, dans l'urine du chien, d'acide sulfocyanique directement révélabile par la simple adjonction de chlorure ferrique à l'urine. Les données analytiques exclurent aussi que de l'acide sulfocyanique se fût formé de la glycocolle.

2° *Acide aspartique*. — L'acide aspartique est complètement détruit dans l'organisme. Ce fut Knierim (1) qui, le premier, démontra que l'acide aspartique est brûlé dans l'organisme, et que son azote est éliminé sous forme d'urée. La petite différence en moins, entre l'N ingéré sous forme d'acide et celui qui est éliminé sous forme d'urée, est attribuée par l'auteur aux inévitables erreurs analytiques.

Après lui, von Longo (2) et Salkowski (3) arrivèrent aux mêmes conclusions. J'ai voulu rechercher si le déficit rencontré par les auteurs entre l'N ingéré et l'N éliminé pouvait être en partie comblé par l'N de l'acide cyanhydrique formé par oxydation de l'acide aspartique et comparaisant dans l'urine sous forme d'acide rhodanique.

Je me sers, pour cette expérience, du chien habituel. Le 16 avril 1917, le chien reçoit, le soir, 5 gr. d'acide aspartique; le 17, il reçoit, dans la journée, 15 gr. de substance.

L'urine du chien, dans le cours de l'expérience, ne présenta pas trace de coloration rouge, à la suite de l'adjonction de FeCl_3 , et, à l'analyse quantitative, il ne fut pas possible de constater une augmentation dans le contenu en acide sulfocyanique de l'urine après l'administration d'acide aspartique.

Des expériences qui viennent d'être rapportées, il résulte que, ni sous l'action des dérivés de la purine, ni sous celle des deux acides aminés, qui, par oxydation, fournissent, *in vitro*, de plus grandes quantités d'acide cyanhydrique, on n'a pu observer, chez le chien, une production d'acide sulfocyanique.

Ces données sont en contraste avec celles de Willanen (4), qui, après l'administration de glycocolle et d'adénine aux lapins, pouvait constater l'apparition d'une coloration rouge dans l'urine à la suite de l'adjonction de chlorure ferrique, soit en faisant l'essai

(1) *Maly's Jahresh.*, 1874, p. 371.

(2) *Hoppe Seyler's Zeitschr.*, I, p. 213.

(3) *Ibid.*, XLII, p. 207.

(4) *Biochem. Zeitschr.*, I, 129.

de l'urine directement, soit après l'avoir traitée par la méthode de Munck.

L'auteur ne rapporte pas de données analytiques quantitatives qui permettent d'établir le degré de l'augmentation du contenu en acide sulfocyanique de l'urine, après l'ingestion des substances susdites; mais le fait que l'urine se colorait *fortement en rouge avec le chlorure ferrique* directement nous atteste que les quantités d'acide sulfocyanique qui s'étaient formées de ces substances devaient être assez notables.

Certainement l'auteur était obligé d'administrer de fortes doses de glyocolle (relativement à l'adénine, il ne rapporte pas de données) — 5-10 gr., suivant la grosseur de l'animal en expérience — pour pouvoir constater le phénomène.

En supposant que le poids des animaux employés par Willanen oscillât — comme d'ordinaire — entre 2 et 3 kg., l'auteur aurait administré environ gr. 2,5-3 de glyocolle par kg. d'animal. Or ces proportions sont non seulement maintenues, mais dépassées dans les conditions de mes expériences avec de la glyocolle et de l'acide aspartique; et cependant les résultats de mes expériences furent complètement négatifs.

Je me réserve de contrôler les données de Willanen sur le lapin et de voir si des doses d'acides plus fortes que celles que j'ai déjà employées peuvent provoquer, chez le chien également, l'élimination d'acide sulfocyanique en quantité supérieure à la quantité normale.

En conséquence, je ne me crois pas encore autorisé — d'après ces expériences — à refuser au chien la capacité de former de l'acide sulfocyanique à partir des acides aminés, et, d'autre part, je ne me crois pas en droit de penser que l'origine de cet acide doive être recherchée ailleurs que dans les acides aminés ou dans les corps puriniques, parce qu'il faut cependant toujours considérer que, autre peut être le mode de se comporter de ces substances, quand elles sont introduites du dehors, et autre leur sort quand elles se forment dans la cellule durant le chimisme cellulaire.

Les conclusions à tirer des recherches exposées dans cette III^e note peuvent se formuler ainsi:

1^o Chez le chien, après l'administration de doses toxiques d'acétonitrile, il apparaît de l'acide cyanhydrique.

Le mécanisme de transformation des nitriles gras en acide sulfocyanique, dans l'organisme animal, peut être fixé comme il suit :



2° *Dans les conditions de ces expériences, on n'a pas pu obtenir une transformation des nitriles en acide cyanhydrique par l'action de la poudre ou de la bouillie d'organes (foie).*

3° *Ces expériences ne semblent pas confirmer une formation d'acide cyanhydrique et d'acide sulfocyanique chez le chien, après ingestion de dérivés de la purine (guanine et acide urique) en raison de gr. 2,5 par kg. d'animal, et d'acides aminés (glycolle et acide aspartique) en raison de gr. 4-5 par kg. d'animal.*

Le phénomène photodynamique dans le cœur isolé (1).

RECHERCHES du Dr G. VIALE,

Médecin militaire.

L'action photodynamique, découverte par Raab et étudiée par l'école de von Tappeiner, est un phénomène provoqué par des substances fluorescentes sur les systèmes organiques les plus divers, lorsqu'ils sont soumis à l'action de la lumière.

Des solutions diluées de substances fluorescentes dans la lumière solaire, comme l'éosine, l'érythrosine, le bleu de méthylène, la chlorophille, l'hématoporphyrine, inoffensives dans l'obscurité, deviennent nuisibles dans la lumière.

Une solution photoactive éclairée fait perdre, en quelques minutes, aux protozoaires, la vivacité de leur mouvements, à l'épithélium cilié de grenouille, ses vibrations; chez les poissons, elle détermine une intense nécrose des cellules épithéliales; sur les œufs d'*echinus*, elle empêche la division cellulaire; sur les érythrocytes, elle provoque l'hémolyse; sur les leucocytes elle cause l'immobilité et la dissolution; sur les champignons et les enzymes, elle empêche le pouvoir fermentatif; sur les bactéries, elle atténue la virulence ou entraîne la mort; sur les toxines, les antitoxines, les agglutinines, elle annule l'action spécifique.

Et ce n'est pas seulement sur des cellules, mais aussi sur des organismes plus élevés que s'exerce l'action photodynamique.

C'est ainsi que j'ai vu des gyrins de grenouille vivre très bien dans une solution d'éosine à 0,005 ‰, lorsqu'ils étaient tenus dans l'obscurité; mourir, au contraire, lorsqu'ils étaient exposés pendant deux heures à la lumière du soleil.

Et de même Hausmann et d'autres ont observé que l'hémato-

(1) *Giorn. R. Accad. Med. Torino*, vol. LXV, p. 246, 1917.

porphyrine, ou la chlorophylle, qui, injectées à de petits mammi-fères, ne produisent aucune manifestation morbeuse tant que les animaux sont tenus dans l'obscurité, sont cause, au contraire, d'abord de troubles graves dans l'appareil cutané et nerveux, puis de mort, quand ils sont exposés à la lumière.

Dans tous ces phénomènes, nous voyons que, à l'idée d'action photodynamique, s'associe l'idée de nocivité.

Je rappellerai, en passant, que, dans la pathologie humaine et vétérinaire, il y a des maladies dont la pathogénie doit être recherchée dans l'action de la lumière, rendue nuisible par la présence de substances photodynamiques: ainsi le phagopyrisme des troupeaux, l'hydroa estival chez l'homme, peut-être l'hérythème de la pellagre, etc.

Après avoir constaté l'extension et l'importance du phénomène, on en rechercha activement les raisons et les conditions.

L'étude des substances actives démontra que toutes étaient fluorescentes.

Mais la lumière fluorescente, par elle-même, n'est pas l'agent actif: en effet je rappellerai que, dans la série des substances actives, l'intensité photodynamique n'a pas un cours parallèle à celui de l'intensité de fluorescence.

Parmi les preuves qu'on en pourrait donner, mon expérience suivante en est une qui apparaît simple et évidente:

Dans des éprouvettes de verre d'uranium, fluorescentes, tenues à la lumière, l'hémolyse des corpuscules rouges de lapin n'a pas lieu; ce qui démontre que la lumière fluorescente, par elle-même, n'est pas nuisible, et que, de la manifestation fluorescente, ne se dégagent pas des électrons qui puissent déterminer l'hémolyse, comme quelques-uns l'ont supposé.

Pour que l'action photodynamique se produise, il faut encore un autre élément: l'oxygène.

Conséquemment, sans entrer, pour le moment, dans d'autres particularités, il semble logique de supposer que l'action est d'ordre chimique et qu'elle se manifeste par une oxydation du substratum organique. Cette idée est appuyée par le fait que les substances fluorescentes agissent aussi sur des substances chimiquement bien définies (iodures, aldéhyde salicylique, pyrogallol...), en en accélérant l'oxydation.

J'ai cru opportun d'étudier l'action photodynamique sur un organe isolé, afin de pouvoir suivre, dans toutes ses phases, le cours

du phénomène, et j'ai choisi le cœur, parce qu'il est possible d'en enregistrer graphiquement les variations de l'activité. Je me suis servi du cœur de *Bufo*, dans lequel je pratiquais la circulation du liquide salin, suivant la méthode du Prof. Herlitzka, c'est-à-dire en arrosant, sous une pression constante, les cavités cardiaques par la veine cave et en mettant en connexion la pointe du cœur, laissé *in situ*, avec un levier écrivant. L'éclairage était obtenu, soit avec une lampe Nernst, soit au moyen d'un héliostat, qui dirigeait les radiations solaires sur le cœur; et la lumière, qu'elle fût solaire ou électrique, traversait, avant d'arriver au cœur, une couche de 10 cm. d'eau, qui suffisait pour lui enlever son pouvoir calorifique.

Je me suis d'abord assuré que la lumière solaire, aussi bien que la lumière électrique, par elles-mêmes, ne déterminent pas des variations graphiquement enregistrables dans l'activité fonctionnelle du cœur. J'expérimentai ensuite avec deux substances fluorescentes, l'éosine et la benzoflavine, toutes deux à des concentrations telles qu'elles ne pussent provoquer aucune modification évidente dans l'activité du cœur, fonctionnant dans l'obscurité.

Quand le cœur soumis à la perfusion avec la solution colorée s'était mis à un régime constant dans l'obscurité, on l'exposait à la lumière, puis, après un certain temps on le remettait dans l'ombre; et ainsi plusieurs fois alternativement. Enfin, quelquefois, on substituait, au liquide de Ringer coloré avec la substance fluorescente, la perfusion avec du liquide de Ringer pur.

Je dirai immédiatement que le cœur soumis à la perfusion avec la solution d'éosine ou de benzoflavine s'imprègne toujours davantage de la substance colorée; et un lavage même prolongé avec du liquide de Ringer pur n'est point capable de le décolorer.

L'analyse des nombreux tracés que je publierai dans le travail *in extenso* a démontré les faits suivants:

Avec la benzoflavine employée à la concentration de 0,005⁰/₁₀₀-0,0005⁰/₁₀₀, l'éclairage, parfois accélère le rythme et élève la hauteur des contractions cardiaques, parfois, tout en accélérant le rythme, abaisse les contractions, et, avec la persistance de l'action, réduit de beaucoup l'activité du cœur. En général l'ombre fait disparaître l'accélération du rythme, mais n'est pas capable de relever la hauteur des contractions.

En d'autres termes, l'action de la lumière peut se manifester sous deux modalités: l'une, accélératrice du rythme, réversible; l'autre, s'exerçant sur l'intensité des contractions, irréversible.

Avec l'éosine, à la concentration de 0,1⁰/₁₀₀-0,0005⁰/₁₀₀, l'action

nocive de la lumière est plus marquée. Tout d'abord, l'éclairage solaire élève le tonus d'une manière très évidente, puis, après une période transitoire de contractions plus élevées, il déprime la fonction: les contractions deviennent plus petites, plus fréquentes et enfin irrégulières. Quelquefois seulement le passage dans l'ombre peut améliorer de nouveau la fonction. Dans certains cas, en employant la lampe Nernst, ou avec le soleil dans certaines périodes de l'expérimentation, l'éosine se montre au contraire avantageuse pour la fonction du cœur, en en accélérant le rythme et en en renforçant les pulsations.

Il est donc possible de démontrer, même sur l'organe isolé, le phénomène photodynamique: l'éclairage d'un cœur arrosé avec une solution de benzoflavine ou d'éosine modifie l'activité de l'organe, et la modification peut être, ou bien dans le sens d'une dépression de l'activité, que l'obscurité n'est pas toujours capable de faire disparaître, ou bien dans le sens d'une exaltation.

En examinant les conditions dans lesquelles on observe ce fait, on voit que, lorsque l'éclairage est faible, ou, au commencement, dans les premières phases de l'expérience, quand l'imprégnation du tissu avec la substance fluorescente est faible (conditions qui, pour les effets, sont équivalentes), il se produit une amélioration de la fonction cardiaque; dans les dernières phases de l'expérience, au contraire, ou lorsque l'éclairage est intense, on a toujours une action nuisible.

Ces phénomènes peuvent s'expliquer si l'on songe que la substance fluorescente met en liberté, dans la lumière (peut-être par oxydation), des produits qui, en petite quantité, facilitent, et au contraire, en grande quantité, entravent l'activité fonctionnelle du cœur. A ce propos, quelques expériences, exécutées avec des solutions de benzoflavine préalablement éclairées, et que l'on fit ensuite circuler en maintenant le cœur dans l'obscurité, démontrèrent que ces solutions exercent un effet bienfaisant; c'est-à-dire qu'elles augmentèrent la hauteur des contractions, sans en accélérer le rythme. Des expériences analogues, exécutées avec l'éosine, ne démontrèrent aucune action.

Pour interpréter le cours de ce phénomène, on peut aussi penser que, tout d'abord, sont présentes, dans le cœur, des substances qui, par elles-mêmes, empêchent la manifestation photodynamique, et que, en dernier lieu, au contraire, ces substances sont en moindre quantité, soit parce qu'elles sont emportées par la perfusion continue, soit parce qu'elles sont utilisées dans le travail cardiaque. Dans ces dernières conditions, la substance fluorescente pourra

avoir une action plus intense. Il faut, en outre, ajouter à cela l'effet de la fatigue sur le cœur.

En conclusion, résulte le fait nouveau, que l'action photodynamique n'est pas toujours nuisible, mais, dans certaines conditions, favorable à l'activité fonctionnelle des organes. Ces conditions sont représentées par la lumière peu intense et par la dilution des substances actives.

Une demande se présente spontanément à l'esprit, à savoir, si l'action photodynamique n'a pas, dans la nature, une portée très générale, et si l'on ne doit pas lui attribuer l'action bienfaisante de la lumière sur les manifestations des phénomènes organiques. L'action de la lumière, dans le monde végétal et dans le monde animal, dépendrait-elle de l'intervention de substances spéciales?

La vaste diffusion des couleurs dans la nature, moyen pour absorber l'énergie rayonnante du soleil, la grande variété des pigments dans les végétaux et chez les animaux, moyen pour régler l'intensité de la lumière, semblent justifier notre supposition.

Oscillations pléthysmographiques exceptionnelles dans le cerveau humain (1).

NOTE du Prof. E. CAVAZZANI,

Médecin major de la réserve

Directeur de l'Institut de Physiologie de l'Université de Ferrare.

(Avec deux planches).

La guerre a sensiblement réduit, et elle a même annulé çà et là, l'habituel travail expérimental des laboratoires, lequel portait, en plus grande partie, sur divers animaux.

D'autre part le *damnum emergens* est diminué par le fait que la guerre même a mis à la disposition des observateurs un abondant matériel humain, en conditions tout à fait spéciales, et assez souvent apte à illustrer les lois physiologiques de l'organisme de l'homme, auquel, avec une facilité parfois critiquable et critiquée, on a voulu appliquer le même résultat qu'on avait obtenu de recherches expérimentales d'un ordre inférieur.

Cette diminution du dommage causé par la guerre atteindrait des proportions plus importantes, si le matériel humain ne s'entassait pas souvent dans des zones impropres à une exacte observation, ou bien, pour des raisons d'économie, d'hygiène ou de bureaucratie, n'en était pas parfois retiré trop vite.

Conséquemment, à mon avis, c'est le devoir de tout observateur, d'enregistrer exactement tout ce qu'il lui est possible d'examiner avec une rigoureuse attention, et qui a quelque rapport avec les questions fondamentales de la physiologie et de la pathologie.

Cela dit, je ne crois pas avoir besoin d'insister davantage pour démontrer qu'une des questions biologiques de plus haut intérêt,

(1) *Annali di Neurologia*, anno XXXIV, n. 4-5, 1917.

c'est celle de la circulation du sang dans le cerveau et de sa régulation au moyen d'un système vaso-moteur adéquat.

Les recherches sur le lapin, sur le chien et sur quelques autres animaux ont amené, à travers des tentatives assez heureuses, à des résultats que je voudrais dire presque définitifs, puisque les influences mécaniques du cœur, de la circulation de reflux, de la gravité, etc., chez les animaux d'expérience, sont déjà bien établies; on connaît aussi les influences de divers produits chimiques de l'échange et de diverses substances médicamenteuses; et, désormais, on a au moins établi les lignes générales de l'innervation vaso-motrice. Je m'exprime ainsi, parce qu'il me semble que les oppositions aux résultats sur lesquels s'appuie cette dernière doctrine sont allées en diminuant.

Dans ce champ, au contraire, il reste des lacunes; et des questions n'ont pas encore été résolues pour ce qui concerne la circulation du sang dans le cerveau humain.

Les mémorables recherches de A. Mosso, qui, comme le dit Colucci, constituent les travaux les plus larges et les moins contredits par les recherches postérieures, ont bien envisagé la question de l'innervation vaso-motrice, *en distinguant* les pulsations, produites par les systoles du cœur, et les oscillations, qui correspondent aux mouvements de la respiration, d'autres ondulations, qui sont des courbes plus amples, lesquelles comparaissent durant l'attention, dans l'activité cérébrale, dans le sommeil, parfois dans l'état de profonde tranquillité et dans diverses autres circonstances, et *en démontrant* l'indépendance du volume du cerveau de celui des extrémités. Les ondulations, aussi bien que l'indépendance susdite de la circulation locale relativement à la circulation générale, seraient des expressions d'un dispositif physiologique correspondant à l'existence d'une contractilité autonome, dans le sens que les parois des vaisseaux cérébraux ont la faculté de se contracter, et par conséquent aussi de se dilater, exclusivement pour leur propre compte.

Cependant quelques travaux, publiés successivement, ont cherché à ébranler ce concept, en attribuant une si grande valeur aux actions hydrodynamiques, qu'on serait presque autorisé à en conclure que la grande série des vaisseaux cérébraux serait privée de nerfs: c'était seulement à l'autorité d'Obersteiner qu'il était réservé de vaincre ce qu'on peut désormais regarder comme un préjugé.

Mais la valeur de la démonstration anatomique des nerfs dans les artères cérébrales n'était pas décisive, en ce qui concerne leur

subordination à des centres vaso-moteurs régulateurs, pour cette raison, entre autres, que, sur ces entrefaites, on s'occupait d'étudier les influences que les produits de l'échange des cellules peuvent exercer sur le calibre des vaisseaux, ce qui amenait au concept nouveau d'une régulation humorale, laquelle pouvait exclure ou, pour le moins, diminuer de beaucoup l'importance du système nerveux dans la régulation vaso-motrice locale.

Même dans les plus récents travaux sur le pouls cérébral de l'homme, tels que ceux de V. Bianchi et de C. Colucci — ce dernier a cherché à approfondir la difficile question de la signification physio-pathologique du sphymogramme cérébral —, on ne trouve pas de faits et de commentaires qui puissent conduire directement à la preuve et à la conviction que le cerveau de l'homme est gouverné, lui aussi, dans sa circulation sanguine, par une innervation vaso-motrice propre, avec effets antagonistes constricteurs et dilatateurs.

“ Il y a, dit Colucci, des oscillations déterminées qui dépendent de plusieurs causes et qui représentent surtout des oscillations rythmiques, périodiques, diversement cadencées du tonus nerveux „; mais il ajoute immédiatement qu'elles représentent aussi la caractéristique périodicité de quelques phases de la fonction cérébrale. “ Il y a, continue-t-il, des journées de véritable torpeur, d'obtusité, comparativement à d'autres de véritable irritabilité, d'hyperesthésie vaso-motrice en accord plus ou moins générique avec la multiplicité journalière d'attitudes de la fonction cérébrale „.

Sous l'action aiguë de hautes doses de vin, il y a, selon lui, des désordres multiples soit hydrauliques, soit nerveux de la quantité du sang dans la cavité crânienne, comme *de l'innervation vaso-motrice, de l'élasticité et de la tonalité de tout le cerveau*.

L'examen des tracés qui accompagnent les travaux de Bianchi et de Colucci permet d'observer, de temps en temps, des soulèvements et des dépressions de ces tracés, lesquels indiquent, respectivement, des augmentations et des diminutions du contenu endocrânien; toutefois, étant données l'inégalité relativement faible du niveau, la lenteur relative du mouvement, la coparticipation possible du liquide cérébro-spinal, l'intervention de la mécanique respiratoire et de la respiration périphérique, on ne peut contester efficacement la supposition qu'il s'agisse d'une ingérence secondaire d'un élément vaso-moteur direct.

Resterait cependant une autre interprétation pour expliquer le petit nombre des habituelles oscillations pléthysmographiques du cerveau humain, à savoir que, en conditions normales, il y a, dans

la sphère des vaisseaux cérébraux, un équilibre vaso-moteur d'une puissance exceptionnelle telle, qu'il ne saurait être déplacé que par des conditions de milieu externes ou internes également exceptionnelles.

Bianchi et Colucci n'ont vu des réactions vaso-motrices accentuées du cerveau que sous l'action de *fortes* doses d'alcool.

Et comme il nous est difficile de nous affranchir des vues téléologiques, dans tout examen d'un fait biologique quelconque, lorsque, dans l'étude de la circulation cérébrale, nous pensons à la délicatesse du tissu cortical, à la dérivation du sang, presque immédiate, des premières voies artérielles douées d'une très haute pression, à la petite quantité et à la faiblesse des tissus de soutien, nous comprenons le besoin que ce grand centre psychique (et, jusqu'à un certain point, végétatif, suivant d'anciennes et de nouvelles idées) soit pourvu de freins puissants capables de graduer la circulation du sang dans ce labyrinthe compliqué.

Et puisque les causes qui appellent le cerveau humain à fonctionner, ou qui le poussent à une fonction exagérée, sont fréquentes autant qu'imprévues, les freins susdits devraient être très proches, capables d'une action directe, immédiate, énergique et toujours prêts à opposer la résistance la plus énergique à toute cause perturbatrice.

Toutefois, si admirablement constitué qu'il soit, on ne saurait imaginer un semblable appareil inséré dans la machine humaine sans qu'il présente quelque défaut originaire de structure ou de fonction chez l'un ou chez l'autre de nombreux individus, ou sans que quelque fissure se produise à la suite de maladies ou de fatigues prolongées.

De recherches faites dans cet ordre d'idées, il ne serait pas téméraire d'attendre quelque résultat nouveau.

Pour ce qui regarde les malformations congénitales, nous n'avons, autant que je sache, que les observations de Colucci, d'après lequel, dans l'épilepsie grave, le poulx cérébral est le plus souvent monocrote au lieu d'être tricuspside.

En ce qui concerne le facteur acquis de perturbations de la régulation vaso-motrice, en dépendance de l'usure, j'ignore si la question a été examinée jusqu'ici. Elle devient d'actualité, maintenant que, par suite de la vie de tranchées à laquelle beaucoup sont assujettis, la tension de l'esprit, associée aux efforts musculaires et à des souffrances de tout genre, arrive à constituer un exceptionnel record d'actions désagrégeantes contre les textures physiologiques.

C'est dans cette pensée que j'ai entrepris, dans le passé, des recherches sur le rein du soldat italien (1); et j'ai vu que, tandis que les urines de civils étaient totalement exemptes d'albumine, dans la proportion de 65 %, et celles des soldats de la garnison dans la proportion de 64 %, les urines recueillies de soldats blessés ou malades provenant du front présentaient un rapport de 66 %. Le rein avait donc parfaitement résisté aux causes de détérioration telles que le froid, les marches, les positions d'immobilité prolongée, etc.

Je pouvais croire que le système nerveux, lui aussi, présenterait la même résistance; mais la constatation de quelques troubles, spécialement du dépérissement organique, me tenait dans l'incertitude (2).

Le 14 février 1917, entrant dans la section placée sous ma direction, un soldat du dépôt du 27^e régiment d'infanterie envoyé avec une diagnose de catarrhe bronchial fébrile. C'était un certain Bigagli Francesco, de Florence, de la classe 1884, rappelé sous les armes au mois de février 1916, ancien garçon de service. Il était resté sur le front du 1^{er} juin au mois d'octobre de la même année. Le 10 de ce dernier mois, il avait été blessé d'une balle de fusil à la région temporale droite; les graves lésions de la boîte osseuse mirent sa vie en danger et nécessitèrent une intervention opératoire, qui laissa une brèche de la largeur d'une pièce de cinq francs.

Dans la seconde moitié de février 1917, à la fin d'une permission de convalescence qu'on lui avait accordée, il avait été pris de fièvre et de catarrhe bronchial, c'est pourquoi il était entré à l'hôpital. Là, outre la symptomatologie de la bronchite, il présentait des faits nerveux divers, des tremblements, lipothymie. Son agitation s'aggrava à la suite des tristes nouvelles qui lui parvenaient touchant la santé de sa mère, laquelle mourut peu de temps après.

Tout cela constituait évidemment ce qu'on pouvait presque appeler un concours idéal de conditions d'expérimentation: si des fatigues, des épouvantes, des douleurs physiques et morales, as-

(1) E. CAVAZZANI, *Il rene del soldato italiano nella guerra 1915-1916* (Il Morgagni, parte I, n. 8, 1916).

(2) J'ai décrit ailleurs les graves altérations du trophisme que l'on observe chez le lapin, après la perturbation de la circulation endocrânienne déterminée par la ligature des carotides associée à la section des sympathiques au cou (*Arch. ital. de Biol.*, t. LVIII, p. 1).

sociées aux effets de toxines, d'élévations thermiques sont capables d'ébranler un appareil vaso-moteur, ce devait être le cas; car on n'aurait pu imaginer une plus dure épreuve.

J'entrepris donc la recherche biologique; le tracé du pouls et du volume du cerveau fut recueilli dans l'Institut de Physiologie de Ferrare avec la technique communément employée, en fixant soit une calotte de métal exactement appliquée à la tête avec du mastic, soit un cardiographe d'une grande sensibilité. Le soldat était commodément assis, la tête appuyée, de manière à éviter des oscillations secondaires.

Les manœuvres de l'expérimentation ne lui firent pas grande impression.

Les tracés rapportés dans le texte et dans les planches annexées à ce travail, ont été recueillis dans plusieurs séances; ils montrent que notre attente était justifiée.

Le tracé 1 de la Pl. I reproduit le pouls cérébral et les oscillations pléthysmographiques dans un état de pleine tranquillité. Le sujet est arrivé depuis quelque temps au Laboratoire; le silence n'est troublé par aucun bruit. Le rythme du cœur apparaît assez uniforme comme fréquence et comme force; il se développe une onde de troisième ordre bien marquée. D'autres ondes de troisième ordre, de moindre importance, sont reproduites dans la figure A.

Pour reconnaître les effets mécaniques d'une flexion forcée, en avant, de la tête et ceux de la compression jugulaire du même côté, dans le but d'exclure des interventions d'une autre nature dans la genèse des ondes susdites, on a recueilli le tracé de la figure B, qui n'a besoin d'aucun commentaire.

Dans la fig. C est représentée la réaction à un stimulus psychique affectif. Sur le point culminant d'une onde de troisième ordre, on rappelle au sujet le souvenir de sa petite fille qu'il a laissée chez lui et qu'il trouvera grandie et embellie. Le volume du cerveau décroît, tandis que le pouls devient plus ample et prend, dans quelques pulsations, l'aspect net de plateau.

Lorsque le pouls est revenu aux conditions normales, on fait intervenir le souvenir de sa mère morte: il se produit une première réaction respiratoire en forme de sanglot; puis le volume du cerveau reste légèrement supérieur, et le pouls prend encore mieux l'aspect de plateau; avec un second soupir, les conditions redevennent vite normales (Pl. I, fig. 3).

Au bout de quelques minutes, on suscite le sentiment religieux, en parlant de la fête qui avait été célébrée dans la matinée. Le

tracé *D*, recueilli immédiatement après qu'on lui avait demandé si, lui aussi, comme ses compagnons, il s'était confessé, démontre que ce léger stimulus psychique également n'était pas passé inobservé dans la zone vaso-motrice.

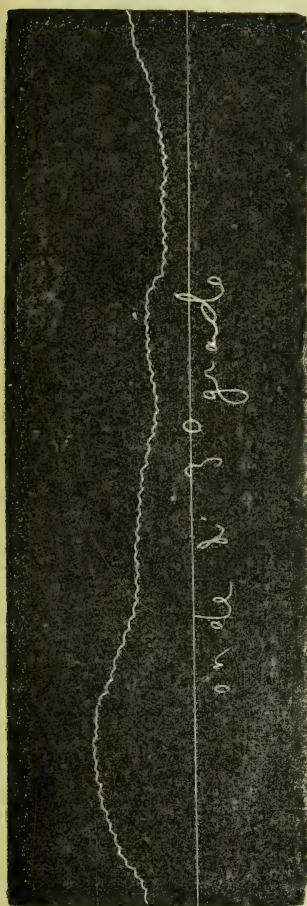


Fig. A.

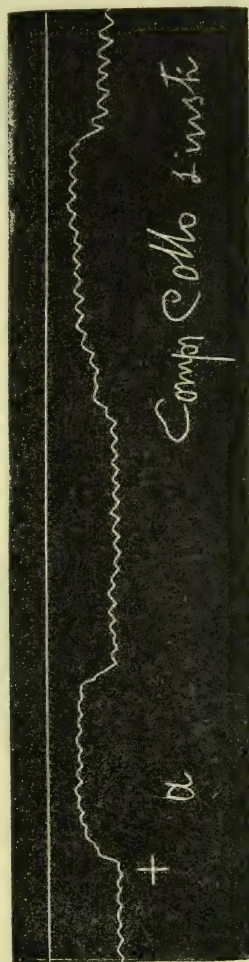


Fig. B.

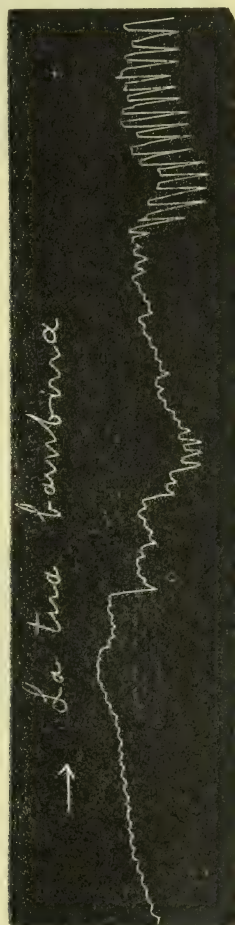


Fig. C.

On laisse s'écouler quelques minutes, pour permettre au calme de se rétablir complètement. Tout d'un coup on lui demande: "Quand avez-vous été blessé?..." — Le tracé devient immédiatement irrégulier (fig. *E*). Le cerveau augmente encore de volume, mais avec des ondulations saccadées; il s'agit cependant d'une

chose passagère et d'une importance de peu supérieure aux écarts précédents.

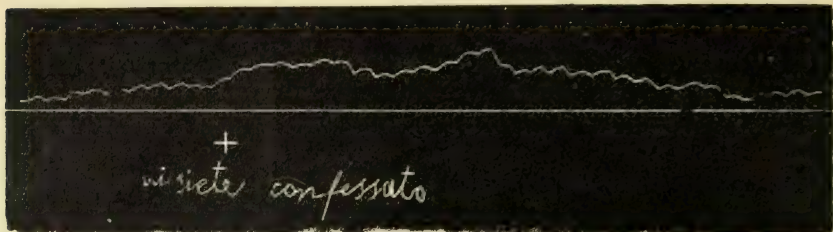


Fig. D.

Dans tous ces tracés, on n'observe aucun fait qui offre un caractère véritablement exceptionnel, comparativement à ceux qui sont présentés par d'autres auteurs, en dehors des grandes ondes de 3^e ordre.

Dans une autre période d'observation, on recueillit les autres tracés de la Pl. I.

Tandis qu'on traversait une phase de notable expansion du pouls, comme on le voit au commencement du tracé n. 4, et que tout était tranquille autour de lui, on lui crie: "et la tranchée? „.

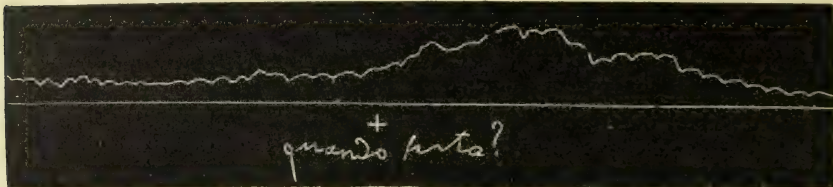


Fig. E.

Cette fois la réaction vaso-motrice est très accentuée: le pouls se rapetisse du coup; le volume du cerveau augmente brusquement et, après avoir atteint un *maximum*, il revient lentement au volume normal. Le graphique rappelle, jusqu'à un certain point, celui d'un tétanos musculaire, et, à mon avis du moins, il doit être regardé comme exceptionnel.

On en peut dire autant du tracé n. 5, pris dans une autre séance; m'adressant à un autre soldat, je lui dis: "Grande victoire italienne! Trente mille autrichiens prisonniers! „. — Le volume du cerveau, après une période d'expansion graduelle, acquiert, d'un seul coup, une notable augmentation, qu'il conserve pendant

quelque temps, et, ici encore, on a, plus marquée, la forme du pouls en plateau.

La valeur de cette réaction, également exceptionnelle, est plus grande que celle de la précédente, parce que, dans cette dernière, il n'y a point eu l'accélération du cœur, qu'on aurait pu regarder comme facteur important de l'élévation de la pression.

Le tracé n. 2 peut, lui aussi, je crois, être regardé comme exceptionnel, bien que l'oscillation pléthysmographique n'ait pas été explosive comme les précédentes: elle a été provoquée par une autre excitation psychique, l'idée de la pension de 2000 livres qui lui serait accordée, et avec laquelle il pourrait acheter un petit champ tout près de sa maison.

Dans des expériences successives, où des faits semblables se répétaient, on prit en même temps le tracé volumétrique de la main avec le gant de Patrizi, et l'on constata l'indépendance absolue des mouvements du cerveau, relativement à ceux de la circulation générale.

J'ai attendu quelque temps avant de publier les observations que je viens de rapporter, dans la pensée que l'occasion aurait pu s'offrir à moi, de nouveau, de recueillir le pouls cérébral de quelque autre soldat, pour voir si le cas ci-dessus mentionné devait être regardé comme vraiment exceptionnel.

Le 26 août 1917 entrerait, dans ma section, un certain Cerenza Benedetto, de Rome, de la classe 1888, du 50^e régiment d'infanterie, qui avait été blessé à la tête le 2 juillet 1917, dans une action engagée près de Castagnevizza. Un projectile cylindrique avait produit une fracture de la squame du temporal droit avec écrasement de la substance cérébrale sous-jacente et lésion du sinus latéral. Il subit une opération heureuse à l'hôpital de camp n. 239 et fut évacué le 1^{er} août. A son entrée dans la section, à la date ci-dessus indiquée, la blessure était complètement cicatrisée: il subsistait de légers troubles nerveux et un manque, dans la thèque crânienne, d'une largeur de peu supérieure à celle d'une pièce de deux centimes. En correspondance de cette lacune, les téguments subissaient des soulèvements périodiques ayant l'aspect du pouls cérébral. Le pouls était moins évident que dans le cas précédent et facilement compressible.

Malgré des tentatives répétées, et même en modifiant la technique de diverses manières, je ne suis pas parvenu à avoir un graphique, je dirai, présentable: la plume d'un tambour de Verdin très sensible ne marquait plus que de fines oscillations, une trépidation plutôt qu'une pulsation, sur un plan uniforme, comme

on le voit dans le tracé I de la fig. 7, Pl. II. Les premières tentatives de provoquer une réaction vaso-motrice avec des stimulus émotifs ne réussirent pas non plus. Au signe +, on lui rappelle la tranchée, le danger des grenades: et l'on observe une fugace augmentation de volume du cerveau. Au signe ++, on lui parle de sa famille, de sa maison, qui est si loin: le tracé laisse voir des ondulations légèrement plus développées, mais rien qu'on puisse regarder comme hors de l'ordinaire. La chose se répéta pendant deux séances, et j'étais sur le point d'abandonner la recherche; probablement la réaction cherchée ne se produisait pas, ou bien la lésion précédente en empêchait le développement; la faiblesse de la pulsation dépendait peut-être de la lésion du sinus latéral, ou bien d'un fort tissu cicatriciel qui s'était développé au-dessus de l'écorce cérébrale réduite en bouillie, avec des adhérences plus ou moins profondes. Cerenza accusait un certain affaiblissement du bras gauche. Je pensai à employer un stimulus plus émotionnant: je fis entrer un soldat en simulant qu'il était porteur d'un ordre écrit: la visite médicale était suspendue; Cerenza ne pourrait plus obtenir la permission de convalescence qu'on lui avait promise en attendant le résultat de cette visite; il n'était plus question de pension, et il fallait au contraire aller dans une maison de convalescence.

La fig. 8 de la Pl. II laisse voir, au signe + + +, le commencement et le développement d'une réaction qu'on pourrait appeler une *bourrasque vaso-motrice*. Après une diminution momentanée, le volume du cerveau augmente brusquement pendant trois secondes, puis croît encore, mais lentement, pendant environ dix secondes; puis on observe un nouveau bond et un plateau, après quoi, au bout de sept autres secondes, commence une diminution avec des ondulations pendant plus de vingt secondes; survient alors une autre brusque augmentation, avec plateau, qui dure en tout trente-cinq secondes; puis, de nouveau, commence une diminution de volume, avec des ondulations même plus marquées, qui termine par un saut, en vertu duquel le volume du cerveau est réduit à une valeur sensiblement inférieure à la valeur initiale (fig. 8 bis, Pl. II).

Les considérations faites antérieurement, pour expliquer la petitesse du pouls cérébral, dans ce cas, nous autorisent maintenant à regarder aussi cette réaction comme exceptionnelle: si quelque obstacle n'avait pas empêché la pleine manifestation, à l'extérieur, des changements de la circulation endocrânienne, la différence de niveau dans les diverses parties du tracé n'aurait pas été inférieure à celle qui avait été observée chez Bigagli.

Mais, à mon avis, ce qui, dans ce tracé, a le plus d'importance, c'est moins le caractère exceptionnel de la réaction que les alternatives d'augmentations et de diminutions, qui ne représentent pas la conséquence de faits extérieurs, mais attestent le contraste entre deux forces antagonistes, tendant, l'une à faire augmenter, l'autre à faire diminuer le volume du cerveau, et — comme il me semble qu'on peut le dire sans autre — le calibre des vaisseaux sanguins corrélatifs: avec prédominance, sur une certaine extension, de l'élément vaso-dilatateur; avec prépondérance finale de l'élément vaso-constricteur. Les soubresauts qui se sont plusieurs fois répétés me paraissent exclure l'hypothèse de faits inhibiteurs se développant aux dépens d'un seul appareil vaso-constricteur, ou de faits d'excitation d'un seul appareil dilatateur.

Si l'on examine les tracés obtenus de Bigagli (1^{re} observation), on trouve, dans la période de réduction du volume du cerveau, d'autres exemples de diminution se produisant brusquement: ainsi dans le tracé 4^e et dans le 10^e, mais plus apparent dans le 8^e.

Et si l'on ne trouvait pas ces raisons suffisantes pour admettre, à côté d'une innervation vaso-dilatatrice, une innervation contraire, qu'on examine les autres tracés, fig. 6, Pl. I, fig. *F'* et fig. 9 et 10, Pl. II. Ces tracés furent aussi obtenus chez Bigagli, le n. 6, alors que, ce dernier entendant siffler les sirènes de quelques usines pour l'heure de midi, on lui fit croire qu'il s'agissait du signal d'alarme pour annoncer l'arrivée d'aréoplanes ennemis. On observe une lente et progressive réduction de volume du cerveau, avec de caractéristiques alternatives de poulx en extension et de poulx en contraction.

Le tracé de la fig. *F'* fut obtenu pendant qu'on attendait le ministre L. Bianchi, lequel honorait d'une visite l'Institut de Physiologie, alors que la trompe signalait l'approche des automobiles qui conduisaient S. E. et sa suite. Ici encore est manifeste et isolée l'action vaso-constrictrice.

Les tracés n^{os} 9 et 10 ont été recueillis indépendamment de stimulus psychiques provoqués: ils sont probablement la conséquence de stimulus internes. Ils constituent des preuves évidentes de ce que peut donner l'innervation antagoniste de celle dont l'excitation nous a donné les tracés n^{os} 2, 4 et 5 de la Pl. I.

J'ai cru utile de publier, sans tarder, les observations faites sur mes deux sujets. D'autres observateurs, possédant un matériel plus riche, pourront établir si les oscillations pléthysmographiques du cerveau humain, que j'ai décrites, sont effectivement

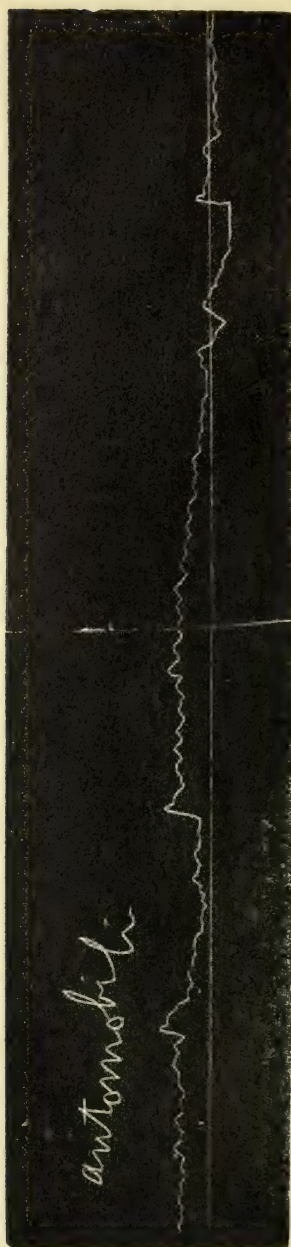


Fig. F.

exceptionnelles, ou bien si elles se présentent avec une certaine fréquence chez les soldats blessés à la tête.

Même dans la première hypothèse, il me semble que ce qui a été rapporté plus haut vient appuyer le concept d'après lequel la circulation sanguine cérébrale de l'homme est influencée, elle aussi, par un mécanisme vaso-moteur autonome, avec des effets de dilatation et de constriction, actives l'une et l'autre, qui, normalement, se contrebalancent facilement, et qui, en conditions anormales, se trouvent en contraste plus manifeste.

Le développement des oscillations pléthysmographiques décrites ici a plusieurs points de ressemblance avec les oscillations rencontrées dans la pression des vaisseaux cérébraux et du liquide cérébro-spinal chez le chien, à la suite de stimulations directes de nerfs, ou d'une excitation chimique ou mécanique de centres vaso-moteurs supposés; c'est pourquoi il y a la plus grande probabilité pour que le susdit mécanisme vaso-moteur soit, chez l'homme également, de nature nerveuse. Et puisque les oscillations les plus marquées ont été obtenues avec des stimulus psychiques, non indifférents, mais spécifiques (la tranchée, la victoire chez Bigagli, le congé de convalescence chez Cerenza), l'existence de centres nerveux vaso-moteurs spéciaux pour les vaisseaux du cerveau, excitables par voie psycho-réflexe, acquiert, elle aussi, le caractère de la plus grande probabilité.

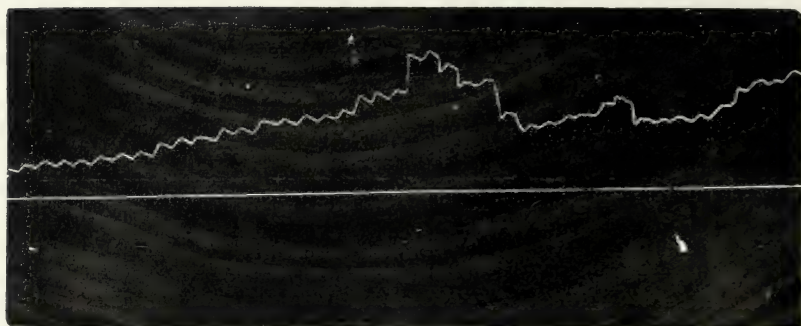
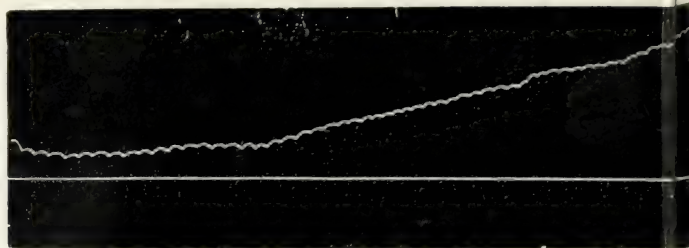


FIG. 2

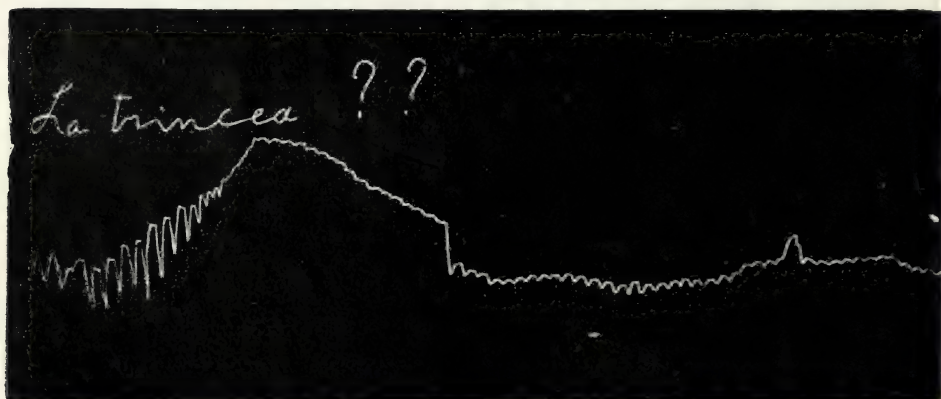
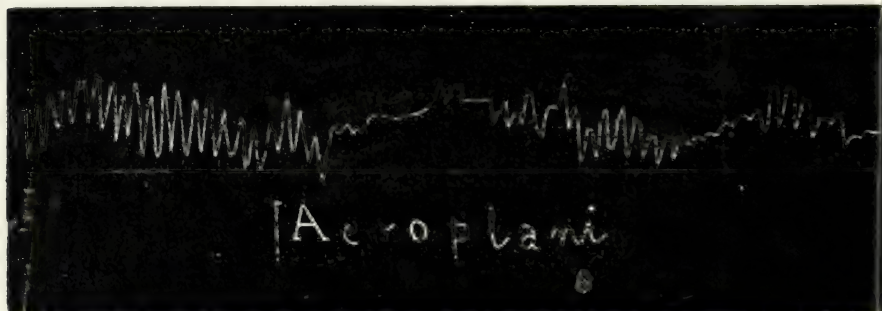


FIG. 4



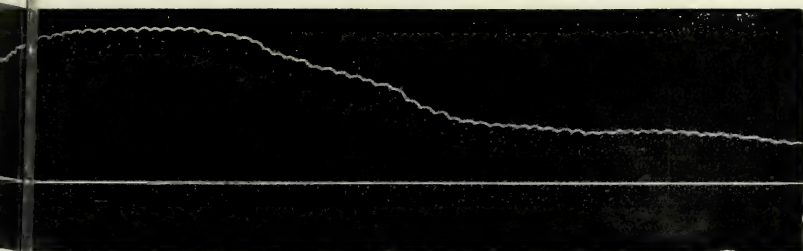


FIG. 1

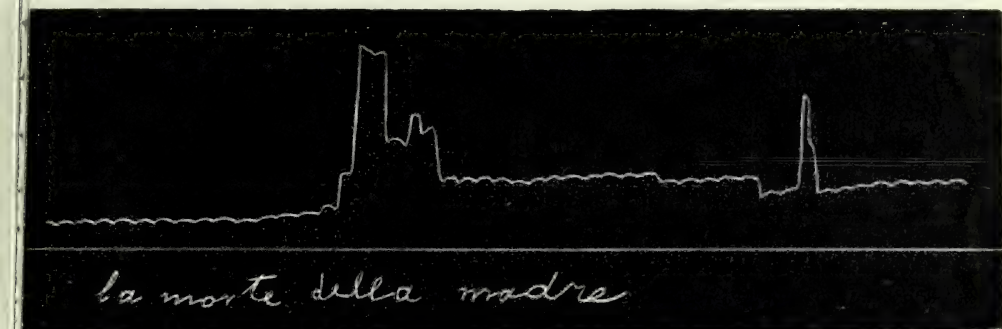


FIG. 2

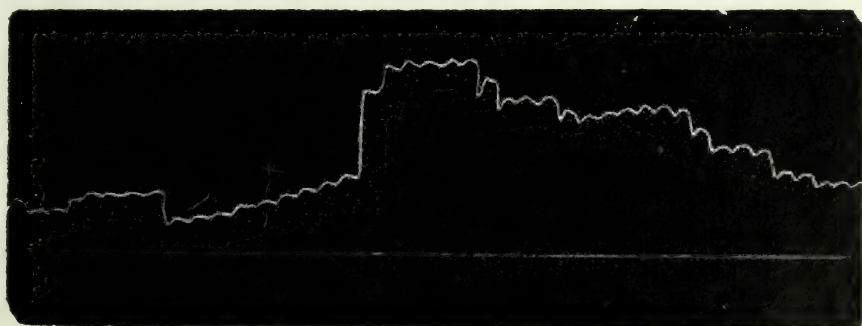


FIG. 3

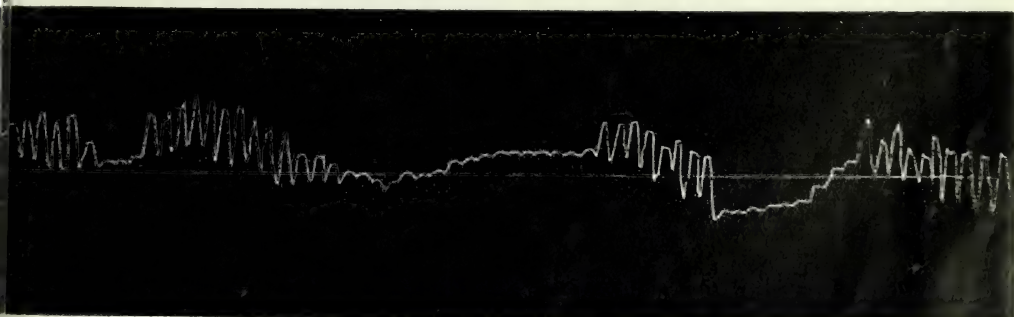
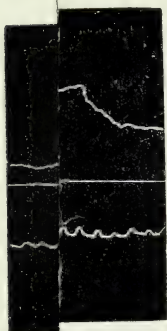


FIG. 4



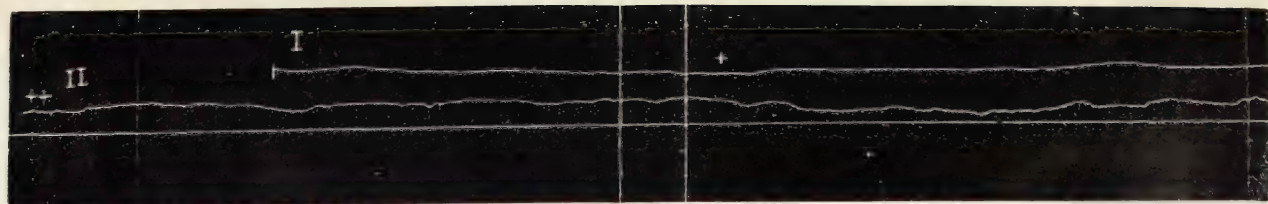


FIG. 7

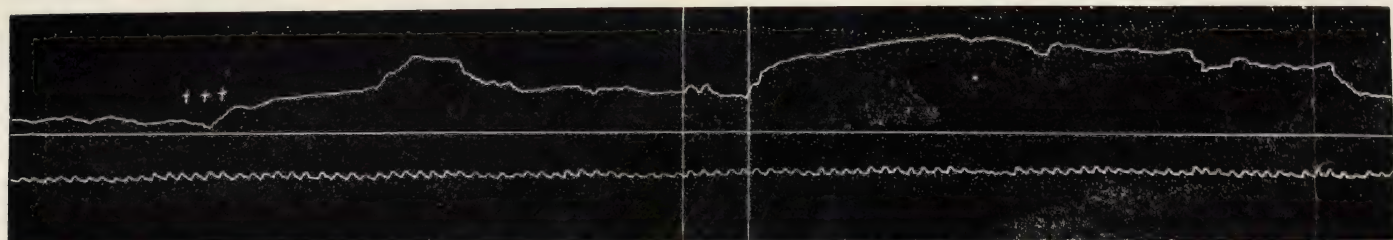


FIG. 8

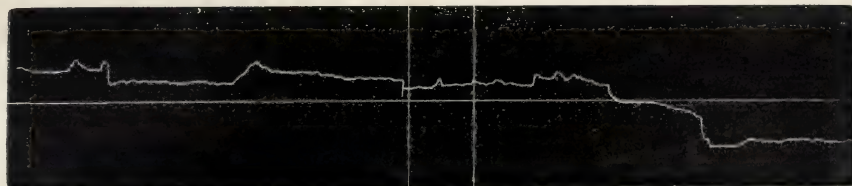


FIG. 8 bis

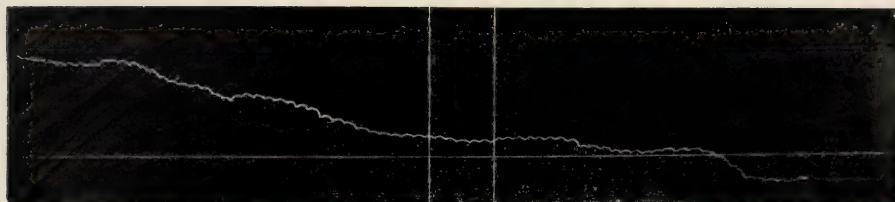


FIG. 9

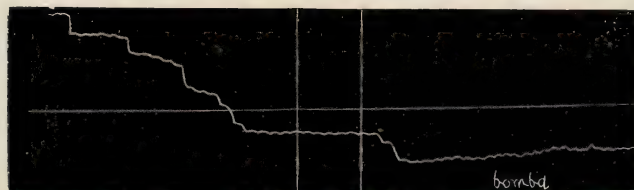


FIG. 10

*L'anaphylaxie chez les cobayes
obtenue au moyen de l'albumine d'œuf
traitée par des poudres métalliques (1).*

NOTE du Dr G. B. ZANDA.

(Institut de Matière médicale et de Pharmacologie expérimentale de l'Université de Gênes,
dirigé par le Prof. A. Benedicenti).

(RÉSUMÉ DE L'AUTEUR)

Parmi les manipulations aptes à modifier les caractères des albumines, ainsi qu'il résulte de divers travaux accomplis dans ce laboratoire, on doit ranger le traitement des albumines par des métaux pulvérisés, en les agitant ou en les battant.

La petite portion de métal qui se fixe à l'albumine détermine précisément, dans celle-ci, des modifications ou des altérations bien marquées.

Ces altérations sont-elles de nature à faire prendre à l'albumine une autre individualité biologique? Ou permettent-elles toutefois que l'albumine manipulée corresponde encore — biologiquement — à l'albumine normale? En d'autres termes, les animaux traités par une albumine manipulée (traitée par des métaux), et par conséquent leur sérum, réagissent-ils encore avec l'albumine normale, et *vice versa*?

Nous pouvons considérer la chose au point de vue de l'anaphylaxie et au point de vue des précipitines.

Le Prof. Rebello, ici, à Gênes, et plus spécialement dans son laboratoire de Lisbonne, s'est déjà occupé de la seconde partie du

(1) *Giornale della R. Accad. di Med. di Torino*, vol. LXXX, p. 282-393, 1917.

problème, et, en expérimentant sur les lapins, il a obtenu ces résultats: l'injection endoveineuse de différentes métallo-albumines provoque l'apparition de précipitines pour l'albumine *naturelle*, pour la métallo-albumine injectée et pour d'autres métallo-albumines, sans spécificité plus notable pour l'un ou pour l'autre de ces groupes. Les précipitines qui se forment à la suite de l'injection d'albumine naturelle montrent une plus grande spécificité envers l'albumine naturelle qu'envers les métallo-albumines; et dans ce second groupe la réaction varie d'intensité suivant l'élément métallique fixé, sans que cette variation dépende de la plus ou moins grande aptitude du métal à être fixé.

Ces résultats obtenus par Rebello démontrent donc l'existence, dans la formation des précipitines, d'une spécificité unilatérale et incomplète, et par conséquent beaucoup plus restreinte que celle qui a été observée par Obermayer et Pick.

Je me suis occupé de l'anaphylaxie dans le but d'établir:

1° si les animaux préparés avec de l'albumine normale réagissent, relativement à la production de l'accès anaphylactique, aux albumines traitées par des poudres métalliques;

2° si les animaux préparés avec de l'albumine traitée par des poudres métalliques réagissent à l'albumine normale;

3° si les animaux préparés avec de l'albumine traitée par un métal donné réagissent à l'albumine traitée par le même métal ou par un métal différent.

J'ai employé les cobayes, qui se prêtent très bien pour des expériences de ce genre, et qui sont même *en quelque sorte*, comme le dit Richet, l'*animal de choix*. Les injections furent toujours pratiquées dans la cavité abdominale. Les solutions employées étaient préparées avec du blanc d'œuf très frais, du jour, avec de l'eau en parties égales, bien dissous puis centrifugé et filtré à travers de la laine de verre. Une partie de cette albumine était injectée telle quelle. Deux autres portions (de 25 cm³), mises chacune dans un tube de verre, avec, respectivement, gr. 0,5 de fer pulvérisé très pur réduit à l'hydrogène, et gr. 0,5 de cuivre pulvérisé très pur, étaient agitées pendant 8-10 heures, puis centrifugées et filtrées. J'obtenais ainsi trois diverses solutions, que, par brièveté, et seulement pour les distinguer l'une de l'autre, j'appelle: albumine normale, albumine-fer, albumine-cuivre. La première injection était très bien supportée par tous les animaux.

J'ai fait deux séries d'expériences qui ont donné des résultats positifs et concordant dans les lignes générales.

Chaque série d'expériences comprenait neuf cobayes, divisés en trois groupes de trois animaux chacun. A chaque groupe de trois animaux, j'injectais, respectivement :

1^{er} groupe: cm³ 1 de solution d'albumine normale;

2^e groupe: cm³ 1 de solution d'albumine battue avec du fer;

3^e groupe: cm³ 1 de solution d'albumine battue avec du cuivre.

Et ainsi les cobayes étaient *préparées* pour l'anaphylaxie.

Au bout d'une période de temps variable (de 20 à 25 jours), en employant des solutions préparées dans la journée, comme pour la première injection, je pratiquais la seconde de telle manière que dans chaque groupe, un animal recevait une injection semblable à la première, les deux autres au contraire, une injection diverse, et l'on avait ainsi :

1^{er} groupe:

a) 1^{re} injection, d'albumine normale — 2^e injection, d'albumine normale;

b) 1^{re} injection, d'albumine normale — 2^e injection, d'albumine-fer;

c) 1^{re} injection, d'albumine normale — 2^e injection, d'albumine-cuivre.

2^e groupe:

a) 1^{re} injection, d'albumine-fer — 2^e injection, d'albumine normale;

b) 1^{re} injection, d'albumine-fer — 2^e injection, d'albumine-fer;

c) 1^{re} injection, d'albumine-fer — 2^e injection, d'albumine-cuivre.

3^e groupe:

a) 1^{re} injection, d'albumine-cuivre — 2^e injection, d'albumine normale;

b) 1^{re} injection, d'albumine-cuivre — 2^e injection, d'albumine-fer;

c) 1^{re} injection, d'albumine-cuivre — 2^e injection, d'albumine-cuivre.

Les cobayes que j'ai traités de cette manière ont présenté toutes les diverses formes de l'accès anaphylactique, soit par rapport au

temps, soit par rapport à l'intensité des symptômes. Relativement au temps, l'accès a été rapide ou lent, la durée variant de quelques minutes (5-6) à plusieurs heures; par rapport à l'intensité des symptômes, quelques cobayes présentaient un accès grave, d'autres un accès léger ou très léger; et l'issue a aussi été variable, les accès rapides et graves étant généralement suivis de mort, les accès lents et légers aboutissant au contraire à la guérison. Je fais remarquer, cependant, que, dans quelques cas, on a eu la guérison après un accès grave, et que, dans un cas d'accès lent et léger, la mort est survenue au bout de quelques jours.

Je n'ai jamais observé qu'il y eût quelque rapport entre la durée et l'intensité de l'accès et la qualité de la solution injectée aux divers animaux. Les phénomènes anaphylactiques, chez les cobayes, sont, comme je l'ai vu dans mes expériences, et comme d'autres auteurs l'ont déjà fait observer, très variables d'un individu à l'autre, alors même que les conditions expérimentales sont identiques. Je suis même convaincu, pour mon compte, que rien n'est plus variable que l'accès anaphylactique.

Les symptômes que j'ai observés, plus ou moins accentués, chez les divers individus, sont: agitation jusqu'à une grande excitation; mouvements de mastication (qui n'ont jamais manqué dans aucun cas et qui me permettaient même d'établir avec certitude que l'accès, grave ou léger, qui devait survenir était déjà commencé); puis faiblesse générale; flaccidité musculaire ou paralysie du train postérieur, au point que l'animal, en marchant, le traîne; faiblesse toujours croissante et incapacité absolue de se tenir sur ses pattes; dyspnée; convulsions; aspiration de l'air par la bouche; mort.

Cependant, comme je l'ai déjà fait observer, la mort, dans quelques cas, n'est pas survenue.

Dans les cas les plus légers, les symptômes se limitaient à des mouvements de mastication, à des phénomènes d'excitation, faiblesse musculaire et incapacité de réagir en fuyant, comme le font toujours les cobayes normaux au moindre stimulus douloureux; quelquefois dyspnée; jamais de véritables convulsions. Dans aucun cas je n'ai constaté l'apparition du symptôme spécial sur lequel insiste Otto (qui a fait une description typique des symptômes anaphylactiques chez les cobayes, auxquels on a injecté du sérum de cheval), à savoir que les cobayes commencent immédiatement (je rapporte les paroles de Richet) "à se ronger les pattes énergiquement, avec vivacité, et à se frotter le museau, comme s'il y avait, aux pattes et au museau, quelque excitation désagréable, pruritanterie". Et je n'ai jamais vu non plus se produire le vomis-

sement. L'émission de fèces et d'urine ne m'a pas semblé un phénomène si constant qu'il valût la peine d'être signalé.

Les expériences que j'ai faites (et dont il me paraît inutile de rapporter les particularités après ce que j'ai exposé), m'autorisent à exclure que la présence du métal (fer ou cuivre) influe d'une manière quelconque sur la marche des accès anaphylactiques, ni sur la détermination de l'anaphylaxie même. Les cobayes préparés avec de l'albumine normale réagissent aux injections d'albumine-fer et d'albumine-cuivre, comme ils réagissent aux injections d'albumine normale; de même aussi, quand l'injection préparante était d'albumine-métal et l'injection déterminante était d'albumine normale ou bien d'albumine-métal du même nom ou de nom différent. Les phénomènes anaphylactiques — très variables, comme je l'ai fait observer — ont été obtenus indifféremment avec les diverses solutions d'albumine en présence ou en absence de métal; c'est pourquoi on peut affirmer, sans autre, que *les métaux n'enlèvent pas à l'albumine la capacité d'agir comme substance anaphylactisante*.

Les métaux pulvérisés, dont l'action est si énergique sur le complexe albuminoïde qui constitue le blanc d'œuf, ou sur ceux qui constituent le sérum de sang, etc., n'agissent pas sur la partie de l'albumine (quelle qu'elle soit, et de quelque nom qu'on veuille l'appeler) qui est capable d'agir et de réagir, dans l'organisme, de manière à déterminer le phénomène de l'anaphylaxie, et ils ne produisent par conséquent aucune sorte de spécificité, ni pour ce qui regarde l'albumine normale, ni pour ce qui concerne l'albumine traitée par des poudres métalliques.

*Sur le mode de réagir des souris blanches
envers l'albumine d'œuf
traitée par des poudres métalliques (1).*

NOTE du D^r G. B. ZANDA.

(Institut de Matière Médicale et de Pharmacologie expérimentale de l'Université de Gênes,
dirigé par le Prof. A. Benedicenti).

(RÉSUMÉ DE L'AUTEUR)

Dans quelques recherches, en partie publiées, en partie encore à publier, j'ai entrepris d'étudier, sous divers points de vue, l'action physiologique de l'albumine unie aux métaux, suivant la méthode imaginée et mise en pratique dans ce Laboratoire.

En examinant les nombreuses expériences exécutées sur les souris blanches, j'en remarquai quelques-unes qui pourraient, me sembla-t-il, avoir du rapport avec le phénomène de l'anaphylaxie. Cela m'induisit à aborder directement l'étude de cette question.

Frey a été le premier à démontrer — et Dörr l'a constaté après lui — que les souris blanches ne sont pas sujettes aux troubles qui caractérisent le phénomène de l'anaphylaxie.

Mes expériences confirment précisément que, chez les souris blanches, l'albumine d'œuf ne produit pas de phénomènes d'anaphylaxie. Les mêmes solutions de blanc d'œuf employées pour les souris blanches ont été injectées aussi à des cobayes.

Il s'agissait, ou simplement de solutions de blanc d'œuf normal, ou de solutions de blanc d'œuf battu avec des métaux pulvérisés. Les cobayes ont toujours, bien qu'avec une intensité diverse, su-

(1) *Giorn. della R. Accad. di Med. di Torino*, anno LXXX, p. 263-273, 1917.

rement réagi à la seconde injection, tandis que les souris blanches sont toujours restés indifférents aussi bien à la seconde injection qu'à la première.

Comme il s'agit d'un fait qui n'est pas nouveau, il serait inutile d'y insister et de rapporter les expériences corrélatives dans le seul but de le confirmer, d'autant plus qu'il n'y a aucune raison de le mettre en doute. J'en rapporterai cependant quelques-unes, parce qu'il en résulte une observation nouvelle, non moins importante que celle de Frey et de Dörr.

Il m'a été possible de faire un grand nombre d'expériences (et le nombre, à lui seul, est toujours un élément de conviction), parce que le Laboratoire disposait cette année (1915-1916) de plusieurs centaines d'animaux, qui, non seulement vivaient bien et tout à leur aise, mais encore pouvaient proliférer avec la plus grande facilité.

Ces expériences peuvent se diviser en trois groupes:

1^{er} groupe: la première ainsi que la seconde injection sont d'albumine normale;

2^e groupe: la première injection est d'albumine normale; la seconde, d'albumine battue avec du métal, ou *vice versa*;

3^e groupe: les deux injections sont d'albumine battue avec du métal.

I^{er} GROUPE. — Le blanc d'œuf, administré en solution aqueuse par injection abdominale, en quantité relativement forte, s'est toujours montré inoffensif. Une injection successive faite à un intervalle de 10-15-20-25 jours a été également bien tolérée, et, par conséquent, comme il était à prévoir, toute manifestation d'anaphylaxie a toujours fait défaut.

II^e et III^e GROUPE. — Les métaux avec lesquels étaient battues les solutions de blanc d'œuf étaient le cobalt, le fer, le cuivre; dans la proportion de gr. 0,5 pour chaque tube contenant cm³ 25 de solution. Comme la quantité de métal retenu par l'albumine varie beaucoup avec le temps, il suffit, pour en introduire peu ou beaucoup au moyen de l'injection, d'abrégé ou de prolonger le temps pendant lequel on bat les solutions. La quantité de métal fixé varie aussi en raison directe de la concentration de l'albumine. En variant les conditions expérimentales relativement au temps et à la concentration de l'albumine on a des résultats comme ceux que je rapporte plus loin.

Quel que soit le temps pendant lequel on bat l'albumine avec

le cobalt, on ne parvient jamais à faire fixer assez de métal pour que, injecté dans les plus grandes proportions de liquide qu'il soit possible d'administrer aux souris blanches, il puisse provoquer des phénomènes toxiques évidents.

Le fer et le cuivre ne se comportent pas comme le cobalt. La quantité de métal que l'on peut fixer en battant pendant quatre heures est inoffensive, au moins apparemment, puisqu'elle n'entraîne pas la mort et ne donne pas lieu à des troubles facilement observables. En six heures, au contraire, il s'en fixe une quantité suffisante pour que, sans donner lieu à des manifestations extérieures appréciables, elle conduise lentement les animaux à la mort en 2-5-8 jours.

Dans ce sens, le fer est plus actif que le cuivre.

Il est inutile d'ajouter que, si l'on bat pendant plus de six heures, les expériences et leurs résultats s'accomplissent toujours dans le même sens.

Une seconde injection d'albumine battue avec du cobalt donne le même résultat, précisément comme lorsqu'on fait deux injections d'albumine normale. On obtient le même résultat si l'albumine battue avec du cobalt a été précédée, quelque temps auparavant, d'injections d'albumine normale.

Pour le fer et pour le cuivre, nous devons considérer les doses auxquelles les animaux survivent et les doses auxquelles ils succombent.

Naturellement la première injection rentre seulement dans le premier cas.

Étant donné que la première injection ait été faite d'albumine normale, ou d'albumine-cobalt, ou d'albumine-fer, ou d'albumine-cuivre, à dose non mortelle, chez des animaux normaux, la seconde injection reste encore sans conséquence, comme dans tous les cas considérés jusqu'à présent.

Mais sans conséquence également demeure la seconde injection d'albumine-fer ou d'albumine-cuivre à une dose qui, chez des animaux auxquels on n'a pas administré une injection préparatoire, devient mortelle.

C'est ce que démontrent les expériences que je vais rapporter.

En continuant à injecter des doses fortes, à des intervalles plus ou moins longs, les animaux survivent toujours.

EXPÉRIENCE I.

Groupe	Numéro de l'animal	Date de l'expérience	Conditions de l'expérience	Résultat	Observations
I	1	7-XII 1915	Injection abdominale de blanc d'œuf normal cm ³ 0,5 solution 1:4 (c.-à-d. 1 p. de blanc d'œuf + 3 p. d'eau).	Aucun de ces animaux n'a présenté des troubles apparents.	Les animaux ont été choisis de poids à peu près égal.
	2				
	3				
	4				
II	5	"	Injection abdominale cm ³ 0,5 de blanc d'œuf solut. 1:4 battue 4 heures avec du fer.	Id.	Id.
	6				
	7				
	8				
III	9	"	Injection abdominale cm ³ 0,5 de blanc d'œuf solut. 1:4 battue 4 heures avec du cobalt.	Id.	Id.
	10				
	11				
	12				
IV	13	"	Injection abdominale cm ³ 0,5 de blanc d'œuf solut. 1:4 battue 4 heures avec du cuivre.	Id.	Id.
	14				
	15				
	16				
I	1	23 XII 1915	Injection (voir groupe I du 7 décembre).	Id.	Dans chaque série d'expériences, aux animaux soumis à deux injections, ou plus, je conserve, en indiquant les injections successives, le numéro qu'elles avaient dans la première.
	2				
	3				
	4				
II	5	"	Injection (voir groupe II du 7 décembre).	Id.	
	6				
	7				
	8				
III	9	"	Injection (voir groupe III du 7 décembre)	Id.	
	10				
	11				
	12				
IV	13	"	Injection (voir groupe IV du 7 décembre).	Id.	
	14				
	15				
	16				

EXPÉRIENCE II.

Groupe	Número de l'animal	Date de l'expérience	Conditions de l'expérience	Résultat	Observations
I	17 18 19 20	20 XII 1915	Injection abdominale de blanc d'œuf cm^3 0,5 en solution 1:2 (c'est-à-dire 1 p. de blanc d'œuf + 1 p. d'eau).	Les animaux ne présentent aucun trouble.	(*) Quinze à vingt heures avant la mort, les animaux des groupes II et IV présentent d'abord manque de forces et de vivacité, puis faiblesse musculaire très accentuée et toujours croissante, immobilité, prostration, ralentissement de la respiration. Ensuite la respiration devient rare et s'accomplit en aspirant l'air par la bouche. La mort survient lentement, sans convulsions, en pleine résolution musculaire.
II	21 22 23 24	"	Injection abdominale de blanc d'œuf cm^3 0,5 en solution 1:2 battue 6 h. avec du fer.	Ils meurent tous en même temps dans la nuit du 23 au 24 (*).	
III	25 26 27 28	"	Injection abdominale de blanc d'œuf cm^3 0,5 en solution 1:2 battue 6 h. avec du cobalt.	Ils ne présentent aucun trouble.	
IV	29 30 31 32	"	Injection abdominale de blanc d'œuf cm^3 0,5 en solution 1:2 battue 6 h. avec du cuivre.	Trois de ces animaux meurent entre le 23 et le 24. Le 4 ^e meurt un jour après (*).	

EXPÉRIENCE III.

Groupe	Numéro de l'animal	Date de l'expérience	Conditions de l'expérience	Résultat	Observations
I	17 25 33 34	5-I 1916	Injection abdominale de blanc d'œuf cm^3 0,5 en solution 1:2 (c'est-à-dire 1 p. de blanc d'œuf + 1 p. d'eau).	Les animaux ne présentent aucun trouble.	
II	18 26 35 36	"	Injection abdominale de blanc d'œuf cm^3 0,5 en solution 1:2 battue 7 h. avec du fer.	Les numéros 18 et 26 ne présentent aucun trouble. Les numéros 35 et 36 meurent 2 jours après l'injection.	Les numéros 17, 18, 19 et 20, comme aussi les n ^{os} 25, 26, 27 et 28, distribués entre les quatre groupes de cette expérience, faisaient partie respectivement des groupes I et III de l'expér. II.
III	19 27 37 38	"	Injection abdominale de blanc d'œuf cm^3 0,5 en solution 1:2 battue 7 h. avec du cobalt.	Ils ne présentent aucun trouble.	
IV	20 28 39 40	"	Injection abdominale de blanc d'œuf cm^3 0,5 en solution 1:2 battue 7 h. avec du cuivre.	Les numéros 20 et 28 ne présentent aucun trouble. Les numéros 39 et 40 meurent au bout de 3 jours.	

EXPÉRIENCE IV.

Groupe	Numéro de l'animal	Date de l'expérience	Conditions de l'expérience	Résultat	Observations
I	17 25	25-I 1916	Injection abdominale de blanc d'œuf normal cm ³ 0,5 de solution 1:3.	Aucun trouble	
II	18 26 41 42	"	Injection abdominale de blanc d'œuf normal cm ³ 0,5 de solut. 1:3 battue 6 heures avec du fer.	Le numéros 18 et 26 ne présentent aucun trouble. Le numéro 41 meurt 3 jours après. Le numéro 42 meurt 6 jours après.	Les numéros 17-20 et 25-28, avaient déjà été injectés une première fois 36 jours auparavant et une seconde fois 20 jours avant la présente expérience, avec diverses solutions.
III	19 27	"	Injection abdominale de blanc d'œuf normal cm ³ 0,5 de solut. 1:3 battue 6 heures avec du cobalt.	Aucun trouble	Les numéros 41 à 44 ont reçu dans cette expérience la première injection d'albumine-métal:
IV	20 28 43 44	"	Injection abdominale de blanc d'œuf normal cm ³ 0,5 de solut. 1:3 battue 6 heures avec du cuivre.	Les numéros 20 et 28 ne présentent aucun trouble. Les numéros 43 et 44 meurent au bout de 5 jours.	

Je fais observer que ce sont là des expériences que je rapporte comme exemple et comme type. Beaucoup d'autres, exécutées sur ces mêmes animaux et sur d'autres, ont donné les mêmes résultats. Je dois dire aussi, cependant, que quelques souris n'ont pas présenté le résultat que les nombreuses expériences, avec leurs données concordantes, donnaient le droit d'espérer. Mais quelques expériences qui ne réussissent pas peuvent-elles infirmer toutes les autres, uniquement parce qu'on ne connaît pas la cause qui a déterminé la différence de résultat?

J'ajouterai, pour ne pas rapporter tant de tableaux, qui, on le comprend bien, se ressemblent tous, que j'ai tenu en expérience, pendant plus de trois mois, les souris correspondant aux n^{os} 1, 2, 5, 6, 9, 10, 15, 16. Je leur injectais avec insistance de l'albumine-fer et de l'albumine-cuivre. Les animaux de contrôle mouraient *presque toujours*, tandis que les autres prospéraient, augmentaient de poids et que les femelles faisaient des petits tout à fait normalement.

Le fait en tout cas est évident: les souris blanches qui ont reçu une ou plusieurs injections de solution d'albumine normale, ou de solution d'albumine unie aux métaux cobalt, fer, cuivre, supportent très bien des injections successives d'albumine-fer et d'albumine-cuivre à des doses mortelles.

Pour expliquer le mécanisme d'action de ce fait — étant donné que la partie toxique est, dans ces cas, le métal uni à l'albumine dans la forme, quelle qu'elle soit, stable ou labile, que nous ne connaissons pas encore, et que la partie qui confère la plus grande résistance est certainement l'albumine, puisque le phénomène a lieu aussi dans les cas où, avec la première injection, on a administré la solution d'albumine normale sans métal — je recours, sans autre, à une démonstration par analogie, qui se rapporte à la possibilité que, chez mes animaux, se soit produit le même fait observé par Richet en étudiant l'anaphylaxie chez les chiens.

Cet auteur s'étant demandé si, chez les animaux rendus anaphylactiques, c'est-à-dire préparés par des injections antigéniques plus ou moins éloignées, la sensibilité aux actions toxiques ne diffère pas en quelque manière de la sensibilité normale, il voulut étudier l'action émétique de l'apomorphine; et il vit que, chez les animaux normaux, la proportion des vomissements était de 63 %, tandis qu'elle était de 21 % chez les animaux qui avaient reçu antérieurement des toxines (crépitine et actinocongестine).

Non seulement cela, mais, chez les premiers, le vomissement est survenu, en moyenne, six minutes après l'injection péritonéale, et, chez les autres, en moyenne, trente-sept minutes après.

Il peut se faire que, chez les souris blanches, il se produise quelque chose de semblable à ce qui a lieu chez les chiens, et que, chez les uns, se développent des processus analogues à ceux que l'on suppose s'accomplir chez les autres, et, par conséquent, que les résultats de mes expériences constituent un phénomène absolument identique à celui qui a été observé par Richet.

Et, dans ce cas, on ne pourrait opposer comme une preuve contraire à ma supposition le fait, déjà rappelé, que les souris blanches ne présentent pas le phénomène de l'anaphylaxie, ce qui, par conséquent, ferait supposer que mes animaux se trouvaient dans des conditions différentes de celles des animaux employés par Richet dans ses expériences.

Bien plus, selon moi, sous ce point de vue, mes expériences démontreraient précisément que *les souris blanches elles-mêmes ne sont pas exemptes de l'état d'anaphylaxie*, bien que leur organisme soit capable de le supporter de manière à pouvoir surmonter l'accès qui en marque la fin. Je m'explique. L'état d'anaphylaxie existerait aussi chez les souris blanches et serait latent, comme chez tous les animaux, mais, par suite de conditions spéciales que nous ignorons encore, les souris résisteraient à la seconde injection sans présenter aucune réaction apparente. C'est-à-dire que, si, chez les souris blanches, on n'observe pas la commune réaction anaphylactique caractérisée par les phénomènes grossiers qui constituent l'accès bien connu, il est possible cependant que l'état anaphylactique se manifeste seulement par de fines réactions, telles que, par exemple (unique exemple connu jusqu'à présent), la diminution de la sensibilité à des substances toxiques. En d'autres termes, les réactions entre toxogénine et antigène, qui, chez tous les autres animaux, se produisent, le plus souvent d'une manière tumultueuse, s'accompliraient très lentement chez les souris blanches, de manière que, chez elles, il n'y a jamais cessation d'un certain équilibre humoral ou cellulaire indispensable pour le fonctionnement régulier des organes; les réactions se produisent si lentement qu'elles sont facilement supportées et n'entraînent aucun trouble, de sorte que, à la simple observation de l'animal, on arrive à conclure que le phénomène de l'anaphylaxie n'existe pas chez lui.

Chez les souris blanches, je le répète, il est vrai que les grossières manifestations de l'anaphylaxie font défaut, mais le véritable état d'anaphylaxie ne manque pas. En effet, n'est-il pas vrai que, même chez les animaux qui sont le plus sujets aux phénomènes d'anaphylaxie, comme le chien, le cobaye, etc., à côté d'accès très

aigus que présentent certains individus, et qui se terminent par la mort au bout de quelques minutes, on peut observer d'autres cas dans lesquels on a des manifestations beaucoup moins graves, voire même légères, qui sont suivies de guérison? Et n'a-t-on pas aussi observé, quelquefois, des cas négatifs? Ainsi donc, ce qui semblerait une exception chez presque tous les animaux, serait au contraire la règle chez les souris blanches.

Et je conclus:

Comme l'ont déjà fait remarquer Frey et Dörr, chez les souris blanches traitées par une solution de blanc d'œuf, battu ou non avec des poudres métalliques, on n'observe pas le phénomène de l'anaphylaxie; mais l'absence de cette observation ne suffit pas pour qu'on puisse en nier l'existence. Et en effet il se produit, chez les souris blanches, dans ces mêmes conditions, une plus grande résistance envers l'albumine rendue toxique par la présence ou par l'action de poudres métalliques, précisément comme, suivant les observations de Richet (1), cela a lieu, envers d'autres substances, chez les chiens qui sûrement se trouvent en état d'anaphylaxie.

(1) Voir RICHET, *L'anaphylaxie*, p. 72 et 228-230.

*Comment se modifie la toxicité de la nicotine
en présence d'albumine d'œuf
traitée ou non par des poudres métalliques (1).*

NOTE du D^r G. B. ZANDA.

(Institut de Matière médicale et de Pharmacologie expérimentale de l'Université de Gênes,
dirigé par le Prof. A. Benedicenti).

(RÉSUMÉ DE L'AUTEUR)

Voici quel a été le point de départ des présentes recherches. On sait parfaitement, désormais, après les nombreuses expériences exécutées dans ce Laboratoire, que les solutions d'albumine (albumen d'œuf, sérum de sang) battues avec des poudres métalliques, après une longue centrifugation, contiennent encore une certaine quantité de métal, non en suspension et non à l'état colloïdal, mais, probablement, dans un état particulier de composés que l'on pourra déterminer et définir dans la suite. Mais, puisque la solution d'albumine ainsi traitée et ainsi obtenue peut assumer de nouveaux caractères (par ex.: colorations diverses suivant les métaux, paramagnétisme, etc.), ou modifier quelques-unes de ses propriétés (exemple, réaction, viscosité), ou en perdre, en tout ou en partie, quelques autres (par ex.: coagulabilité à la chaleur), elle apparaîtrait et elle doit être considérée comme très différente de la solution normale primitive. Et ainsi nous nous trouvons en présence, non plus d'une solution d'albumine normale, mais d'une solution d'albumine modifiée.

Parmi les caractères modifiables de l'albumine — dont nous ne

(1) *Giorn. della R. Accad. di Med. di Torino*, anno LXXX, p. 274-281, 1917.

pouvons dire s'ils sont seulement d'ordre chimique, ou chimico-physique, ou biologique — nous devons croire qu'on doit ranger aussi l'influence qu'elle peut exercer sur l'action des médicaments. Et nous pouvons nous demander: quelle que soit cette influence — positive ou négative —, l'albumine battue avec des poudres métalliques se comporte-t-elle, ou non, de la même manière que l'albumine normale?

Comme animaux d'expérience, j'ai choisi les souris blanches, en grand nombre, et quelques cobayes. Comme substance à expérimenter, j'ai employé la nicotine.

La solution d'albumine était obtenue en dissolvant bien une partie d'albumen d'œuf très frais dans une quantité égale d'eau, puis en centrifugeant et en filtrant à travers de la laine de verre, de manière que la solution restait parfaitement limpide et claire et presque incolore. Une partie de cette solution était agitée avec de la très fine poudre métallique pendant quatre heures ou plus, puis longuement centrifugée. Après avoir pris des quantités égales d'eau, de solution d'albumine normale et d'albumine battue avec du métal, on ajoutait à chacun de ces trois liquides des quantités égales de nicotine déjà préparée en solution diluée.

Dans chaque expérience, je divisais les animaux en quatre groupes. A ceux du premier groupe, j'injectais la nicotine en solution aqueuse; à ceux du second groupe, la solution de nicotine en présence d'albumine normale; à ceux du troisième et du quatrième groupe, la solution de nicotine en présence d'albumine traitée par des poudres métalliques (de fer et de cuivre).

Une première expérience, que je résume comme exemple, sert d'orientation, parce qu'elle démontre qu'il n'est pas indifférent d'injecter la nicotine en solution aqueuse, ou en présence d'albumine. Je choisis une expérience dans laquelle j'ai injecté une dose assez toxique, mais non mortelle.

EXPÉRIENCE I. — Je prends deux groupes de quatre animaux chacun, du poids de 16 à 18 gr. A un groupe, j'administre une solution aqueuse de nicotine 5 : 10.000; à l'autre une solution d'albumine 1 + 1 avec nicotine également à 5 : 10.000. Je pratique l'injection dans la cavité abdominale et la dose est, pour tous les animaux, de gr. 0,01 par kgr.

1^{er} Groupe. — Tous les animaux présentent des troubles respiratoires, des frissons, de légères convulsions. Au bout de 15 minutes ils vont tous bien (du moins apparemment).

2^e Groupe. — Ces animaux présentent des troubles importants de la respiration (beaucoup plus accentuées que chez les animaux du groupe

précédent); frissons; mouvements de manège pendant quelques minutes; fortes convulsions. Puis ils restent dans un état de grave malaise. Au bout d'une demi-heure, on observe une sensible amélioration. Quatre heures après, ils vont bien de nouveau.

Je pourrais rapporter beaucoup d'autres expériences comme celle-ci. Elles se ressemblent toutes. Conséquemment, d'après les résultats concordants de toutes ces expériences, je donne comme chose certaine que la nicotine manifeste une toxicité plus grande quand elle se trouve en présence d'albumine que quand elle est employée en simple solution aqueuse. Alors même qu'on emploie des doses supérieures à celles que j'ai administrées dans l'expérience que je viens de rapporter, la même différence se maintient.

La toxicité augmente, cela se comprend, dans les deux solutions, quand on augmente la dose, et la solution contenant de l'albumine devient déjà mortelle quand la solution aqueuse provoque un empoisonnement qu'il n'est pas difficile de combattre. Quand la solution aqueuse, elle aussi, est mortelle, les symptômes de l'empoisonnement, avec la solution contenant de l'albumine, sont plus graves, ils se présentent et se développent plus rapidement, le tableau phénoménologique dure moins longtemps et la mort survient beaucoup plus rapidement. Tous ces faits, du reste, s'observeront aussi dans les autres expériences qui suivront.

Dans ces autres expériences, outre la solution d'albumine normale, j'emploie aussi la solution d'albumine battue avec des poudres métalliques. Le schéma, ici encore, est simple; seulement, au lieu de deux groupes d'animaux, j'en fais quatre, correspondant aux quatre diverses solutions de nicotine. Aux animaux que j'indique comme appartenant au 1^{er} groupe, j'injecte toujours la nicotine en solution aqueuse; à ceux du 2^e groupe, j'injecte la nicotine en présence d'albumine normale; à ceux du 3^e et du 4^e groupe, la nicotine en présence d'albumine battue, respectivement, avec du fer et avec du cuivre.

Les doses administrées varient dans les diverses expériences, et elles peuvent être simplement toxiques, ou bien lentement ou rapidement mortelles.

EXPÉRIENCE II. — Solutions employées:

- 1^o Nicotine dans de l'eau;
- 2^o Nicotine en solution d'albumine;
- 3^o Nicotine en solution d'albumine battue avec du fer;
- 4^o Nicotine en solution d'albumine battue avec du cuivre.

Dose de nicotine injectée, gr. 0,005 par kgr.

1° Nicotine et eau.

4 souris blanches de poids à peu près égal. — Injection abdominale.

Une minute après l'injection, se manifestent les symptômes d'empoisonnement qui durent intenses pendant quelques minutes seulement. Deux des animaux présentent immédiatement une amélioration et, au bout de trois heures, ils vont bien. Deux autres restent en état grave pendant une heure environ, puis ils commencent à aller mieux et, au bout de cinq heures, ils vont bien, eux aussi.

2° Nicotine et albumine.

4 souris blanches, comme plus haut. — Injection, comme plus haut.

L'empoisonnement se manifeste une demi-minute après l'injection. Les symptômes sont très graves et *tous* les animaux meurent en moins de deux minutes.

3° Nicotine et albumine battue avec du fer.

4 souris blanches, c. pl. h. — Injection, c. pl. h.

Les symptômes apparaissent une demi-minute après l'injection. L'empoisonnement est grave, avec des convulsions qui durent d'une demi-minute à dix minutes, et il se maintient tel pendant 8-10 heures. Puis, les animaux se calment peu à peu et, ensuite, ils semblent se bien remettre; mais le lendemain matin on en trouve deux de morts; les deux autres survivent.

4° Nicotine et albumine battue avec du cuivre.

4 souris blanches, c. pl. h. — Injection, c. pl. h.

Une minute environ après l'administration se manifeste un empoisonnement grave, et les convulsions durent de deux à cinq minutes. Un des animaux meurt en deux minutes; deux autres meurent durant la nuit, après une période d'amélioration qui est survenue trois heures après l'empoisonnement; le quatrième survit.

EXPÉRIENCE III. — Solutions employées; comme dans l'expérience précédente.

Dose de nicotine injectée, gr. 0,005 par kgr.

1° Nicotine et eau.

4 animaux de poids à peu près égal. — Injection abdominale.

Les symptômes d'empoisonnement se présentent au bout d'une demi-minute, durent quatre à cinq minutes, puis se dissipent. Les animaux se remettent et, pendant plusieurs jours d'observation, continuent à bien aller.

2° Nicotine et albumine.

4 animaux, comme plus haut. — Injection abdominale.

Les symptômes se présentent presque immédiatement et durent quelques heures, puis les animaux tendent à se remettre. Le lendemain ils paraissent légèrement souffrants. Le matin du troisième jour on les trouve morts.

3° Nicotine et albumine battue avec du fer.

4 animaux, comme plus haut. — Injection, id.

Les symptômes apparaissent au bout de 2 minutes à 2 minutes et demie et ont le même cours que chez les animaux du n° 2. On les trouve morts également le matin du 3° jour.

4° Nicotine et albumine battue avec du cuivre.

4 animaux, comme plus haut. — Injection, id.

Les symptômes se manifestent au bout de deux minutes et demie à trois minutes et procèdent comme dans les numéros 2 et 3, puis les animaux tendent à se remettre. Dans la matinée du troisième jour on en trouve un mort; les autres continuent à se bien porter.

EXPÉRIENCE IV. — Solutions employées: comme dans les expériences précédentes.

Dose de nicotine injectée, gr. 0,01 par kgr. Les symptômes d'empoisonnement ne diffèrent pas beaucoup chez les divers animaux des quatre séries. Je crois inutile d'en répéter la description et je donne seulement l'issue.

1° Nicotine et eau.

5 animaux, de poids à peu près égal. — Injection hypodermique.

Après le court empoisonnement provoqué, les animaux semblent se bien remettre; le lendemain matin ils paraissent normaux, mais, durant la nuit suivante, ils meurent tous.

2° Nicotine et albumine.

5 animaux, comme ci-dessus. — Injection, id.

Immédiatement après l'injection et pendant toute la journée, ils se comportent comme les précédents; mais, durant la nuit, ils meurent tous, c'est-à-dire 24 heures environ plus tôt que les précédents.

3° Nicotine et albumine battue avec du fer.

5 animaux, comme ci-dessus. — Injection, id.

L'empoisonnement procède à peu près comme chez les animaux des deux premiers groupes. Trois de ces animaux meurent durant la nuit. Des deux autres, après des alternatives de bien-être et de souffrances, l'un meurt trois jours après, l'autre survit.

4° Nicotine et albumine battue avec du cuivre.

5 animaux, comme plus haut. — Injection, id.

Symptômes, comme dans les groupes précédents.

Un de ces animaux meurt durant la nuit. Les autres continuent à se trouver dans de mauvaises conditions. Ils présentent, pendant quelques heures, une amélioration, puis ils retombent dans un état de souffrances. Deux d'entre eux meurent trois jours après.

Dans cette expérience, la dose est double de celle de l'expérience précédente, mais elle est contenue dans une plus grande quantité de liquide et l'injection a été faite par la voie hypodermique au lieu de l'avoir été dans la cavité abdominale; c'est pourquoi l'empoisonnement et l'issue de celui-ci ont été également graves, mais l'empoisonnement a été plus lent et l'issue plus tardive.

EXPÉRIENCE V. — Solutions habituelles.

Dose de nicotine injectée, gr. 0,025. Les symptômes d'empoisonnement, parmi lesquels prédominent les convulsions, se manifestent dans un espace de temps très court et entraînent immédiatement la mort.

1° Nicotine et eau.

3 souris, de poids à peu près égal. — Injection abdominale.

Elles meurent toutes dans l'intervalle d'une à deux minutes.

2° Nicotine et albumine.

3 souris, comme plus haut. — Injection, id.

Elles meurent toutes au bout d'une demi-minute à une minute.

3° Nicotine et albumine battue avec du fer.

3 souris, comme plus haut. — Injection, id.

Elles meurent en l'espace d'une minute à une minute et demie.

4° Nicotine et albumine battue avec du cuivre.

3 souris, comme plus haut. — Injection, id.

Elles meurent toutes en une minute.

EXPÉRIENCE VI. — Solutions habituelles.

Dose de nicotine injectée, gr. 0,05. La dose étant très forte, l'empoisonnement est très aigu et les animaux meurent tous en quelques minutes, comme dans l'expérience précédente.

1° Nicotine et eau.

3 souris, de poids à peu près égal. — Injection abdominale.

Elles meurent toutes en deux minutes, après avoir présenté des convulsions intenses.

2° Nicotine et albumine.

3 souris, comme plus haut. — Injection, id.

Elles meurent toutes en une minute, après avoir présenté des convulsions intenses.

3° Nicotine et albumine battue avec du fer.

3 souris, comme plus haut. — Injection, id.

Elles se comportent comme les précédentes.

4° Nicotine et albumine battue avec du cuivre.

3 souris, comme plus haut. — Injection, id.

Elles meurent toutes en moins d'une minute.

Dans cette expérience, bien que, par suite de la dose très élevée, l'empoisonnement ait été très aigu et la mort très rapide, la différence dans l'issue déterminée par les solutions 1, 2, 3, 4 s'est conservée encore assez nette.

Dans toutes les expériences que j'ai rapportées, on remarque immédiatement combien est constante la différence d'action de la nicotine (différence déjà observée dans la 1^{re} expérience), suivant que la nicotine se trouve en solution aqueuse ou en présence d'albumine. Dans ce second cas, on peut le répéter, l'action est toujours plus rapide et plus intense, au point que, parfois, une même dose, qui, dissoute dans de l'eau simple, se montre seulement légèrement toxique, peut devenir mortelle si elle est dissoute dans une solution albumineuse.

Mais une différence d'action s'observe aussi dans les solutions albumineuses, suivant qu'elles sont battues, ou non, avec des poudres métalliques. Les solutions de nicotine en présence d'albumine se montrent plus toxiques que les solutions de nicotine en présence d'albumine battue avec du fer ou avec du cuivre. Il ne me semble pas, cependant, qu'on puisse établir avec certitude si l'influence du fer est plus grande que celle du cuivre, ou *vice versa*; parfois la toxicité est moindre en présence du fer, d'autres fois en présence du cuivre. Quoi qu'il en soit, en considérant la toxicité des diverses solutions de nicotine employées dans ces expériences, on aurait cette gradation, par ordre croissant: 1° solution aqueuse; 2° solution d'albumine plus métal; 3° solution d'albumine normale.

Toutes ces conditions et tous ces résultats s'observent et se maintiennent, soit dans les empoisonnements légers, qui ont comme issue la guérison, soit lorsqu'on emploie de fortes doses, qui en-

traînent un empoisonnement grave, empoisonnement aigu ou même, pour ainsi dire, empoisonnement instantané. Alors même que la mort survient en quelques minutes seulement, on observe les différences de toxicité déjà mentionnées. Dès lors, on doit tenir compte, moins de l'intensité ou de la gravité des phénomènes que du temps qui s'écoule entre l'injection et l'apparition des premiers phénomènes d'empoisonnement et de la durée de l'empoisonnement dont la mort est l'issue.

Les cobayes aussi m'ont donné des résultats identiques à ceux que j'avais obtenus avec les souris blanches. J'ai fait une seule série d'expériences, dans laquelle j'ai employé la nicotine à dose rapidement et fortement toxique (gr. 0,03 par kgr.) en solution aqueuse, en solution d'albumine normale et en solution d'albumine battue avec du fer. Tous les cobayes (trois pour chaque groupe) ont subi une intoxication très grave et mortelle, mais ceux du 1^{er} groupe sont morts, en moyenne, au bout de dix minutes; ceux du 2^e groupe, en moins de six minutes; ceux du 3^e groupe, en huit minutes.

On peut donc affirmer que, chez les cobayes également, comme chez les souris blanches, l'albumine augmente la toxicité de la nicotine. L'augmentation de toxicité est moindre si la nicotine se trouve en présence d'albumine précédemment battue avec des poudres métalliques.

L'hématoxyline comme réactif du cuivre-ion et des complexes imparfaits du cuivre (1).

RECHERCHES des Professeurs

S. REBELLO-ALVES,

et

A. BENEDICENTI,

Directeur de l'Institut Pharmacologique
de Lisbonne.

Directeur de l'Institut Pharmacologique
de Gènes.

(RÉSUMÉ DES AUTEURS)

Dans une série de travaux précédents (2) il a été démontré que les solutions d'ovoalbumine ainsi que le sérum de sang, mis simplement en contact avec des poudres métalliques pures, fixent ces métaux. La fixation est plus rapide si ces solutions albumineuses sont battues avec les poudres métalliques mêmes. On a remarqué aussi qu'il existe des différences notables, aussi bien pour ce qui regarde les divers métaux que pour ce qui concerne les diverses albumines.

Il nous a paru intéressant d'étendre ces recherches aux extraits d'organes, pour voir si ces extraits et les protéines qu'ils contiennent fixent diversement les métaux et s'il serait possible d'apporter, par cette voie, une contribution au problème de la distribution et de la localisation de ces métaux dans l'organisme.

(1) *Arch. di Farmacol. sperim. e Scienze affini*, vol. XXIV, p. 50-57, 1917.

(2) BENEDICENTI, *Ueber die Verbind. der Proteine mit Metallsalzen*. (*Biochem. Zeitschr.*, Bd. LXIII, 1914). — BENEDICENTI et REBELLO-ALVES, *Ueber die direkte Fixierung von Metallen durch Proteinsubstanz*. (*Bioch. Zeitschr.* Bd. LXV, 1914). — ROCCI, *Sulla fissazione del cobalto metallico all'album*. (*Giorn. R. Accad. Med. Torino*, vol. XX). — ID., *Sulla fissaz. dei metalli all'album. Azione dell'agitaz. temp., etc.* (*Giorn. R. Accad. Med. Torino*, XXI, 1915). — ID., *Sulla fissaz. degli ossidi metall. all'album*. (*Giorn. R. Accad. Med. Torino*). — Voir aussi les travaux de Cattoretti, Zanda, Fedeli, etc., sur la même question.

Dans ces recherches, cependant, nous ne nous sommes pas servis du fer, parce que ce métal étant normalement contenu dans les organes, il est nécessaire de recourir à des analyses répétées, avant et après le traitement par le fer, pour connaître, par différence, la quantité de métal fixé.

Comme il s'agit d'expériences de comparaison, nous avons choisi, comme métaux, pour nos expériences sur les organes, le Co et le Cu. Pour ce qui regarde le premier métal, nous avons un excellent réactif dans le sulfure d'ammonium, qui donne au liquide par lequel le Co est fixé une couleur plus ou moins foncée, due au sulfure de cobalt qui se forme et qui reste dans le liquide à l'état colloïdal. Pour le Cu, il fallait trouver un réactif très sensible, et nous l'avons rencontré dans l'hématoxyline, qui donne, avec les solutions contenant des sels de cuivre, une coloration bleu foncé.

La sensibilité du réactif est vraiment énorme. Dans une solution de CuSO_4 diluée au point d'être *incolore* et de ne plus réagir aucunement à l'adjonction d'ammoniaque, l'hématoxyline donne encore une coloration bleue assez nette pour ne laisser aucun doute sur la présence de cuivre dans la solution. L'hématoxyline peut donc être préférée à l'ammoniaque.

La réaction des sels cupriques avec ce dernier réactif est basée sur la formation de l'ion cupro-ammoniacal et sur le pouvoir colorant considérable de cet ion. La réaction avec l'hématoxyline est due probablement à la formation d'un ion complexe analogue, dont le pouvoir colorant surpasse celui de l'ammoniaque combinée avec le cuivre.

Une première difficulté que pouvait présenter l'emploi de l'hématoxyline dans nos expériences sur les métalloprotéines et sur les extraits d'organes, c'était d'établir si l'hématoxyline pouvait dévoiler le cuivre, alors même que celui-ci se trouve, non à l'état d'ion-Cu, mais à l'état de complexe chimique plus ou moins parfait.

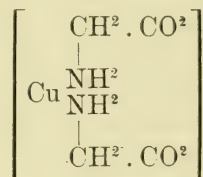
Macallum, qui, le premier, a employé l'hématoxyline pour dévoiler le fer dans les combinaisons organiques, considère cette substance comme un réactif du Fe-ion.

La chose est vraie pour le fer et aussi pour le cuivre, si l'on compare les composés dans lesquels le métal se trouve libre à l'état d'ion avec les *complexes parfaits* des métaux mêmes, tels que seraient certains sels doubles sur lesquels Macallum a expérimenté. De ces complexes parfaits, ou voisins de la perfection, il en existe certainement plusieurs. Si l'on traite à chaud la solution d'un sel cuprique avec du cyanure de potassium, on obtient

un précipité de cyanure cuivreux blanc. Si l'on ajoute un excès de cyanure potassique, le précipité de cyanure cuivreux se dissout, et cela en conséquence de la formation de cyanures cuivreux complexes.

L'étude physico-chimique de ces solutions, faite par Kunschert avec la méthode des piles de concentration, démontre qu'elles contiennent les ions $(\text{Cu } \underline{\text{CN}^3})$ et $(\text{Cu } \underline{\text{CN}^4})$. Dans ces solutions diluées, l'hydrogène sulfurique donne encore origine à un précipité de sulfure, mais, dans une solution normale par rapport au cyanure alcalin et décinormale par rapport au sel cuivreux, l'hydrogène sulfuré ne détermine plus aucun précipité. Dans ces conditions, le cuivre est totalement dissimulé aux réactifs habituels des ions cupriques. Nous avons préparé la solution contenant les ions cyanuro-cuivreux complexes et nous avons constaté que l'ion-Cu⁺⁺ est également masqué par l'hématoxyline.

Il en est de même pour le glycocholate de cuivre. En ajoutant, à une solution de glycocolle, de l'hydrate de cuivre, il se forme un ion complexe, de couleur bleue, auquel on peut assigner la formule suivante:



Dans ce complexe, l'ion-Cu⁺⁺ n'est dévoilé par aucun des réactifs habituels des sels cupriques, en dehors du sulfure d'ammonium et de l'hydrogène sulfuré. Sur cet ion complexe, l'hématoxyline aussi se montre inactive.

Mais les choses ne sont pas aussi simples qu'il pourrait le sembler à première vue. En effet, si l'on fait réagir la glycocolle avec le cuivre, il ne se forme pas seulement un complexe chimique, mais il s'en formera plusieurs, dans quelques-uns desquels le métal est masqué, tandis que, dans d'autres, il ne l'est pas, ou l'est beaucoup moins, comme a pu le voir, dans notre laboratoire, le Dr Rocci pour le Cobalt, en étudiant la réaction entre la glycocolle et ce métal. De ses intéressantes recherches, qui seront prochainement publiées, il ressort que, dans cette réaction, il est parvenu à obtenir trois divers composés très bien cristallisés, dans lesquels le

métal se comporte différemment en présence des réactifs des ions cupriques. Il n'est donc pas exact d'affirmer que l'hématoxyline est un réactif des métaux-ions, puisqu'elle peut dévoiler le cuivre, le fer, le cobalt, alors même que ces métaux font partie de complexes chimiques imparfaits et facilement dissociables.

Un exemple de ces complexes dissociables, métastables, et qui sont le siège de continuel équilibre mobiles, nous l'avons précisé dans les combinaisons qu'on obtient en traitant les protéines avec les poudres métalliques. Si nous battons de l'ovo-albumine avec de la poudre de fer, nous voyons, d'un côté, que l'albumine est dénaturée (elle ne coagule plus à la chaleur, ne putréfie point, etc.) et, de l'autre, que le fer fixé à l'albumine est masqué. Ce fer, qui peut être dévoilé par l'hydrogène sulfuré, par le sulfure d'ammonium et, pouvons-nous ajouter, par l'hématoxyline, est masqué au contraire complètement par le ferrocyanure et le ferricyanure potassique.

Le degré de dissimulation d'un ion métallique simple n'est donc jamais absolu, mais toujours très relatif. Pour ne parler que de l'ion trivalent Fe, il donne, dans le chlorure ferrique, toutes les caractéristiques réactions avec le sulfure d'ammonium, avec la soude, avec le ferrocyanure et avec les sulfocyanures. Dans les nitroprussiates, toutes ces réactions sont complètement dissimulées. Entre ces deux extrêmes, nous avons le ferricyanure, le pyrophosphate ammoniacal, le citrate ammoniacal, le ferripyrophosphate, le ferrimétaphosphate, dans lesquels on a tous les degrés intermédiaires de la dissimulation du Fe-ion.

Jusqu'à présent, dans la chimie des substances protéiques, on n'a pas suffisamment pris en considération la chimie des complexes. Et cependant, si nous considérons: que la stabilité du système chimique formé par les substances protéiques et par celles qui réagissent avec ces dernières est très instable; que, sous des influences catalytiques diverses, les molécules métastables subissent des dégradations continues en passant à des formes plus stables; et que, enfin, la vie organique, qui crée, à la nature, des réserves d'énergie utilisables, maintient la matière sous la forme d'espèces métastables, en continuel équilibre mobile pour retarder l'évolution vers le repos définitif; si nous considérons toutes ces choses, disons-nous, nous comprendrons que la fixation d'un métal, d'un poison, d'un médicament aux substances protéiques ne puisse être considérée dans la forme et avec des schémas aussi simples que ceux dont on s'est contenté jusqu'à présent.

Ces considérations une fois exposées, et ayant démontré que, pour nos recherches *de comparaison*, l'hématoxyline peut très bien servir pour dévoiler le cuivre dans les albumines et dans les extraits d'organes traités par la poudre de ce métal, et qu'elle peut aussi fournir, colorimétriquement, un indice de la quantité de métal fixé, nous dirons brièvement comment ce réactif doit être employé.

Quand, aux solutions contenant du cuivre, on ajoute l'hématoxyline, on a une coloration bleu foncé et la formation d'une vraie et propre laque qui précipite lentement au fond du tube. Pour la formation et la précipitation de cette laque, il faut un *certain temps*, comme d'autres l'ont déjà observé pour ce qui regarde la précipitation de la substance colorante résultant de la réaction entre l'oxyde de fer hydraté et l'hématoxyline. Ce temps de formation et de précipitation de la laque peut même être *très long*.

Ce retard dans la réaction s'observe souvent lorsque celle-ci a lieu entre réactif et métaux se trouvant plus ou moins dissimulés dans des complexes chimiques.

Nous avons déjà fait observer ailleurs que, si l'on fait passer *une petite quantité* d'hydrogène sulfuré dans une solution d'une métallo-protéine (ovoalbumine), le métal n'est point dévoilé *tout d'abord* dans celle-ci, mais lentement seulement, et que peu à peu la solution devient plus foncée.

La *réaction de masse* a aussi une notable influence, parce que, avec de plus grandes quantités d'hydrogène sulfuré ou de sulfure d'ammonium, la réaction positive peut être obtenue rapidement. Quelque chose d'analogue a lieu aussi avec l'hématoxyline: une seule goutte de réactif donne souvent une réaction négative, ou à peu près, tandis que l'adjonction d'une seconde ou d'une troisième goutte provoque une réaction évidente.

Il convient donc d'ajouter toujours quelques gouttes de réactif en solution diluée, tant qu'on ne voit pas augmenter l'intensité de la coloration.

Enfin il ne faut pas oublier que l'hématoxyline est une substance qui change de couleur suivant la concentration hydrogénionique du liquide dans lequel elle se trouve, et que, par conséquent, les déterminations qui ne sont pas faites dans des liquides où le nombre pH des hydrogénions est à peu près égal ne sauraient être prises en considération et ne peuvent pas être comparées entre elles.

Pour avoir un indice de la valeur hydrogénionique du liquide sur lequel on expérimente et porter, en cas de besoin, divers liquides à la même concentration, il est utile de se servir du rouge neutre. Aux liquides dans lesquels on veut rechercher le cuivre avec l'hématoxyline, on ajoute d'abord une goutte de rouge neutre; ensuite, avec une solution très diluée de carbonate sodique, on porte tous ces liquides à une égale coloration jaune-clair, indice d'une très faible alcalinité, favorable à la réaction entre hématoxyline et métal.

En observant tous ces précautions, on peut avoir, dans l'hématoxyline, un réactif d'une grande sensibilité pour le cuivre. Ce réactif dévoile le cuivre à l'état de Cu^{++} , et il le révèle aussi dans les complexes chimiques métastables et imparfaits dont nous avons un exemple dans les métallo-protéines.

C'est de ce réactif que nous nous sommes servis pour rechercher le cuivre dans les extraits d'organes, comme nous le rapportons dans la note suivante.

*Sur la quantité de métal fixé par les extraits d'organes
et par les protéines des divers organes traitées
par des poudres métalliques (1).*

RECHERCHES des Professeurs

S. REBELLO-ALVES,

et

A. BENEDICENTI,

Directeur de l'Institut Pharmacologique
de Lisbonne

Directeur de l'Institut Pharmacologique
de Gènes.

Dans une Note précédente (2), nous avons démontré que l'hématoxyline constitue un réactif très sensible pour dévoiler des traces de cuivre dans un liquide, alors même que ce métal s'y trouve sous forme de complexe chimique imparfait, et non pas seulement à l'état d'ion-Cu.

++

En nous servant de ce réactif, pour le *cuivre*, et du sulfure d'ammonium (qui est aussi très sensible), pour dévoiler le *cobalt*, nous avons fait quelques recherches dans le but de déterminer le pouvoir de fixation que possèdent les extraits des divers organes par rapport à ces deux métaux: cobalt et cuivre.

Ces recherches nous parurent intéressantes, parce qu'elles pouvaient être mises dans un certain rapport avec le problème de la distribution ou localisation des médicaments et des poisons dans l'organisme. Les causes de cette espèce de sélection dont les organes sont capables peuvent être de double nature, c'est-à-dire physique (rapports physiques de solubilité, adsorption, etc.) ou chimique (affinité entre le médicament et les composés chimiques de l'organe même).

Pour ce qui regarde les métaux, nous savons qu'ils se localisent

(1) *Archivio di Farmacol. sperim. e Scienze affini*, vol. XXIV, p. 79-96, 1917.

(2) BENEDICENTI et REBELLO, *L'hématoxyline comme réactif du cuivre-ion*, etc.

— Voir dans ce volume des *Arch. ital. de Biol.*, p. 68.

plus spécialement dans le foie. Est-il possible de démontrer que les extraits de cet organe ont un plus grand pouvoir fixateur, par rapport aux métaux, que les extraits d'autres organes?

Le problème, cependant, n'est pas aussi simple qu'il pourrait le sembler tout d'abord. Quand nous parlons de bouillie d'organes, d'extraits d'organes, de sucres d'organes, nous ne devons pas oublier que nous nous trouvons en présence de substances énormément complexes, de mélanges de divers composés, dont chacun pourra exercer sur le métal son action chimique. Si, déjà, on doit considérer comme un liquide très complexe la simple solution d'ovo-albumine, que sera-ce quand il s'agira d'un extrait de foie, de muscle ou de cerveau?

Les expériences sur les extraits d'organes ne peuvent par conséquent avoir qu'une valeur relative, de comparaison, et c'est précisément ce que nous nous sommes proposé d'examiner dans nos recherches.

Une première considération qui s'impose, c'est celle de la réaction, ou acide, ou alcaline, des différents extraits d'organes. La réaction du liquide, non seulement peut varier d'un extrait à l'autre, mais peut aussi changer par effet du traitement de l'extrait même avec le métal.

Dans le cas spécial de la recherche du cuivre avec l'hématoxyline, cette variation de la réaction du liquide peut prendre une grande importance, puisque l'hématoxyline a les caractères d'un indicateur exquis et varie de couleur suivant qu'elle se trouve dans un milieu acide (rose) ou alcalin (jaune).

D'après les expériences de Michaelis (1), on sait que les $[H^+]$ des organes sont notablement plus nombreux que ceux du sang, et qu'on ne peut parler d'une alcalinité des tissus. Les organes frais triturés et extraits, sans autre préparation, sont plus acides que les organes qui, immédiatement après la mort, sont jetés dans de l'eau bouillante, cuits, triturés et extraits avec de l'eau. Dans le premier cas, il s'est formé des acides, spécialement dans le muscle; dans le second cas, cette formation est exclue et l'ébullition ayant chassé du liquide le CO_2 , il arrive que la réaction, d'acide devient alcaline.

La formation postmortelle d'acide lactique, dans les muscles

(1) MICHAELIS, *Die Wasserstoffionen-Konzentration*, Berlin, Springer, 1914.

du squelette, est très rapide. Suivant Fletcher et Hopkins (1), la simple trituration du muscle, pris de l'animal aussitôt qu'il a été tué, est suffisante pour produire de l'acide lactique dans la plus grande proportion possible.

Toutes ces considérations démontrent que, pour obtenir des résultats dignes d'être pris en considération, il était nécessaire de ramener tous les liquides sur lesquels on voulait expérimenter, aussi bien avant qu'après le traitement avec des poudres métalliques, à la même concentration en $[H^+]$.

Dans ce but, nous nous sommes servis d'un indicateur, et nous avons choisi le rouge neutre. Le pH du point de passage de cet indicateur est approximativement = 5. La valeur hydrogénionique $[pH]$ des tissus extraits frais, après trituration, oscille autour de 6 (Michaelis).

La grande facilité avec laquelle peut varier la concentration $[H^+]$ des suc et extraits de tissus traités avec des poudres métalliques ressort des deux expériences suivantes, que nous rapportons comme exemple.

EXPÉRIENCE A. — Suc de muscles de bœuf extraits à la presse, filtré et dilué avec de l'eau distillée (50 %).

On introduit, dans un tube, 40 cm³ de ce suc; on y ajoute deux gouttes d'une solution de rouge neutre. Le liquide prend une coloration *rose* très marquée.

Ce liquide est divisé en deux portions de 20 cm³ chacune, dont l'une est battue avec de la poudre de cobalt et l'autre avec de la poudre de cuivre (Les deux métaux avaient été réduits à l'hydrogène au moment de les employer: ils avaient été battus pendant 10').

L'agitation terminée, et après qu'on a laissé sédimenter les poudres métalliques, on observe:

Tube cuivre. — Trouble produit par une légère précipitation de substances protéiques. La coloration rose du liquide est à peine atténuée.

Tube cobalt. — Liquide très limpide. La coloration rose a disparu et est remplacée par une couleur jaune pâle qui s'intensifie après l'adjonction d'une goutte de rouge neutre.

EXPÉRIENCE B. — Dans cinq tubes, on introduit des quantités égales (20 cm³) de suc musculaire conservé depuis trois jours dans une glacière. Le suc avait été extrait par pression de muscles de bœuf.

(1) FLETCHER et HOPKINS, *Journ. of Physiology*, XXXV, 1906.

Un tube est conservé pour le contrôle; les autres sont traités avec des poudres de quartz, de fer, de cuivre et de cobalt.

Le liquide distribué dans les tubes avait été additionné, avant le traitement, de deux gouttes de rouge neutre et avait pris une nette coloration rose (acidité).

Après le traitement avec les poudres, les liquides sont filtrés et centrifugés.

1. Tube normal de contrôle. Liquide de couleur *rose*.
2. Tube contenant du liquide traité avec du quartz = couleur d'un rose *plus* intense que le contrôle.
3. Tube contenant du liquide traité avec du fer = presque incolore; c'est à peine si l'on voit le *rose*.
4. Tube contenant du liquide traité avec du cuivre = la couleur ne s'est pas modifiée.
5. Tube traité avec du Co. Couleur jaune intense (forte alcalinité).

L'adjonction d'une goutte de rouge neutre aux divers tubes ne provoque aucune modification, les couleurs semblent seulement un peu intensifiées.

Ces considérations une fois établies, parlons maintenant brièvement des expériences qui ont été exécutées et des résultats obtenus relativement à la fixation des métaux.

EXPÉRIENCE I. — Un morceau de foie de bœuf et un de muscle de veau, pris dans une boucherie, sont apportés au Laboratoire, réduits en bouillie, lavés, extraits avec de la solution NaCl 8 ‰ (45 gr. de tissu trituré pour 250 gr. de solution) à laquelle on avait ajouté quelques gouttes de chloroforme. Durée de l'extraction = 16 heures. Les liquides sont filtrés à travers de la gaze, puis du papier, réduits à la même concentration hydrogénionique avec le rouge neutre et battus, avec de la poudre de Cu réduit, pendant la durée de 4 minutes.

Avec l'*hématoxyline*:

Sol. NaCl = couleur légèrement jaune.

Extr. Foie = couleur bleue (réaction du cuivre).

„ Muscle = couleur rose (réaction cuivre négative).

Une autre portion des liquides susdits est traitée avec de la poudre de cobalt (durée de l'agitation 2').

Avec le *sulfure d'ammonium*:

Sol. NaCl = aucune modification.

Extr. Foie = coloration brune (réaction nette du cobalt: sulfure de cobalt colloïdal).

Extr. Muscle = coloration brune beaucoup plus faible que dans l'extrait de foie.

Dans cette expérience préliminaire, faite sur des extraits d'organes *morts depuis longtemps*, il semblerait que le foie ait, aussi bien pour le cobalt que pour le cuivre, un pouvoir de fixation supérieur à celui du muscle.

EXPÉRIENCE II. — On prend, à l'abattoir, d'un agneau qui vient d'être tué, quelques organes, que l'on transporte très rapidement au laboratoire.

Triturés finement avec du sable siliceux, ces organes sont comprimés à la presse de Büchner jusqu'à 300 atmosphères. Les liquides obtenus des divers organes (foie, muscle, rein, cerveau) sont ensuite centrifugés, filtrés, réduits à la même concentration hydrogénionique, puis traités avec de la poudre de Cu réduit à l'hydrogène.

Dans cette expérience, comme dans les suivantes, nous indiquerons par 0 la réaction négative, par \pm une réaction douteuse et par + la réaction positive. L'intensité de la réaction, ou plutôt les rapports dans l'intensité de la réaction entre un organe et l'autre, dans les différentes expériences, seront indiqués par l'augmentation du nombre des signes +, à mesure que croît cette intensité de réaction. Cela pour simplifier l'exposition.

a) Au bout de deux minutes d'agitation avec la poudre de cuivre, on a :

Réaction à l'hématoxyline de l'extrait du foie	= 0
" " " " muscle	= + (couleur lilas)
" " " " rein	= \pm
" " " " cerveau	= 0.

b) Après 15 minutes de traitement avec la poudre de cuivre :

Extrait du foie	= 0
" muscle	= ++ (couleur bleue)
" rein	= +++ "
" cerveau	= \pm .

Les liquides contenus dans les tubes sont laissés toute la nuit en contact avec la poudre métallique, puis, le matin suivant, sont battus encore pendant 17 minutes.

Ensuite, avec l'hématoxyline, on a immédiatement les résultats suivants :

Extrait du foie	= 0
" muscle	= ++++ (couleur bleu foncé)
" rein	= +++
" cerveau	= \pm .

Avec le réactif picro-citrique, nous avons cherché à déterminer approximativement la quantité d'albumine contenue dans les divers extraits. Nous indiquons, ici encore, avec les signes + et — les résultats obtenus :

Extrait du foie	= + + + +
„ muscle	= + +
„ rein	= ±
„ cerveau	= +.

De cette expérience, faite sur des organes frais (triturer et exprimés une demi-heure après la mort de l'animal), il résulterait que l'extrait de foie, bien qu'il soit plus riche en substances albuminoïdes, donne à l'hématoxyline une réaction négative, tandis que celles des extraits de muscle et de rein sont positives, et douteuse celle du cerveau.

Comment peut-on expliquer ce fait? C'est pour tenter de résoudre ce problème que nous avons accompli les expériences suivantes.

EXPÉRIENCE III. — On prend, à l'abattoir, le foie, les reins, le cerveau et des muscles d'un agneau tué par saignée.

Les organes sont traités comme dans l'expérience précédente et le suc est pris à la pression habituelle de 300 atmosphères.

Les liquides obtenus sont traités avec de la poudre de cuivre réduit, en les battant *pendant environ trois heures* à l'agitateur.

Après avoir réduit à la même concentration hydrogénionique les liquides filtrés et centrifugés, on a, avec l'hématoxyline :

Extrait de foie	= + +	(couleur violacée)
„ muscle	= + + + +	(bleu foncé)
„ rein	= + + +	(couleur bleue)
„ cerveau	= +.	

Nous avons eu l'idée de laisser les tubes à eux-mêmes pour observer, plusieurs heures après, la coloration et la précipitation de la laque, et alors nous avons constaté les résultats suivants :

Extrait de foie	= + + + +	(bleu très foncé)
„ muscle	= + +	(couleur bleue)
„ rein	= +	„
„ cerveau	= +	„

Il résulte donc, de cette expérience, que, en dernière analyse,

l'extrait de foie donne une réaction positive beaucoup plus intense que l'extrait de muscle, et celui-ci une réaction plus intense que les extraits de rein et de cerveau. Mais la réaction de l'extrait de foie a lieu *lentement*, comme si quelque chose lui faisait obstacle et l'empêchait.

EXPÉRIENCE IV. — On prend, à l'abattoir, le foie et des muscles d'un agneau tué par saignée. Les organes sont immédiatement triturés et soumis à la pression de 300 atmosphères. Les liquides obtenus sont dilués (10 cm³ de suc et 40 cm³ d'eau), décolorés avec du charbon animal, filtrés et réduits à la même concentration hydrogénionique, puis traités pendant 15' avec de la poudre de cuivre.

Avec l'hématoxyline:

Extrait de foie = 0
 „ muscle = + + (couleur bleue).

En prolongeant l'agitation pendant 75 minutes, on a:

Extrait de foie = + (couleur, non bleue, mais violacée)
 „ muscle = + + + „ bleu foncé.

En abandonnant les tubes à eux-mêmes pendant plusieurs heures et en examinant la laque qui s'est formée, on a:

Extrait de foie = + + + + (bleu foncé)
 „ muscle = + + (couleur bleue).

EXPÉRIENCE V. — On répète l'expérience précédente, mais en prenant du foie et du muscle de bœuf tué immédiatement auparavant. On procède identiquement de la même manière.

Avec l'hématoxyline (après 15 minutes de traitement avec du Cu):

Extrait de foie = + (violacé)
 „ muscle = + + (couleur bleue).

Au bout de 75' de traitement avec de la poudre de cuivre:

Extrait de foie = + + (toujours violacé)
 „ muscle = + + + (bleu foncé).

En laissant les tubes à eux-mêmes et en les observant au bout de quelques heures, on a:

Extrait de foie = + + + (couleur bleue)
 „ muscle = + + „

EXPÉRIENCE VI. — On prend, à l'abattoir, des muscles et du foie de bœuf tué un instant auparavant et on en prépare des extrait aqueux (cinq fois, en poids d'eau, le poids d'organes étudiés). L'extraction dure six heures. Les liquides filtrés, décolorés, neutralisés sont traités pendant 5' avec de la poudre de cuivre.

Avec l'hématoxyline, immédiatement:

Extrait de foie = 0

„ muscle = + + +.

Après agitation pendant 20 autres minutes avec de la poudre de cuivre et nouvelle neutralisation, on a:

Extrait de foie = 0

„ muscle = + + + + (couleur bleue).

En laissant à eux-mêmes les tubes de réaction pendant quelques heures, on a:

Extrait de foie = + + + + (bleu foncé)

„ muscle = + + +.

EXPÉRIENCE VII. — On répète la même expérience dans les mêmes conditions, en traitant avec de la poudre de Cu, pendant 30 minutes, les extraits aqueux de foie et de muscle de bœuf.

Avec l'hématoxyline, on a immédiatement:

Extrait de foie = 0

„ muscle = + +.

En laissant les tubes à eux-mêmes et en les examinant au bout de quelques heures, on a:

Extrait de foie = + + + (bleu foncé)

„ muscle = + + + „

Ces expériences nous autorisent donc à affirmer ce qui suit:

1. Les extraits aqueux d'organes (foie, muscle, reins, cerveau) et les suc obtenus de ces organes au moyen de la presse de Büchner, traités avec de la poudre de Cu fixent diversement ce métal: mieux le foie; moins le muscle; moins encore le rein; point ou presque point le cerveau.

2. La réaction de l'hématoxyline, dans l'extrait de foie, a lieu lentement et avec des caractères divers: d'abord elle est négative, puis le liquide prend une *couleur violacée*; ce n'est qu'au bout

de longues heures qu'on a la *couleur bleue* caractéristique de la réaction de cuivre.

La première question que nous pouvions nous poser était celle-ci: le même phénomène, le même retard se produit-il, si, au lieu de traiter les extraits de foie avec des poudres métalliques, nous ajoutons, à ces extraits, un sel de cuivre? Le même phénomène se manifeste-t-il dans les extraits soumis à l'ébullition, dans lesquels les ferments sont détruits et les substances protéiques sont coagulées?

EXPÉRIENCE VIII. — On prépare, en exprimant à la presse de Büchner, les sucres de foie et de muscle d'un agneau tué à l'instant.

A chacun des deux sucres ainsi obtenus, après dilution, centrifugation, filtration, décoloration et neutralisation, on ajoute trois gouttes d'une solution très diluée du CuSO_4 .

Avec l'*hématoxyline*, on a immédiatement:

Extrait de foie	= O
„ muscle	= + + + (couleur bleue).

Au bout de quelques heures, en observant la quantité de laque qui s'est déposée dans les tubes et la couleur du liquide, après agitation, on a:

Extrait de foie	= + + + + (bleu foncé)
„ muscle	= + + + + „

EXPÉRIENCE IX. — Une autre portion des sucres qui servirent à l'expérience précédente est soumise à l'ébullition, puis, par adjonction de rouge neutre, est portée à la même concentration hydrogénionique; on ajoute ensuite le CuSO_4 .

Avec l'*hématoxyline*, on a:

Extrait de foie	= O
„ muscle	= + + (couleur bleue).

A bout de quelques heures:

Extrait de foie	= + + (couleur violacée)
„ muscle	= + + + (couleur bleue).

Ayant déjà démontré que la réaction entre hématoxyline et cuivre est retardée par les extraits de foie, alors même que, à ces extraits, on ajoute des sels de cuivre, nous pouvions nous demander si le même phénomène se produisait lorsque ces mêmes extraits

étaient traités avec des sels de cobalt, et que le métal fixé était recherché avec un autre réactif, c'est-à-dire avec le sulfure d'ammonium.

EXPÉRIENCE X. — D'autres portions des sucres de muscle et de foie qui avaient servi dans les expériences précédentes sont additionnées, après les traitements habituels, de quelques gouttes d'une solution de chlorure de cobalt.

Avec le *sulfure d'ammonium*, on a :

Extrait de foie = couleur brun foncé
" muscle = couleur brune.

EXPÉRIENCE XI. — On prend, à l'abattoir, du foie et des muscles d'un agneau qui venait d'être tué par saignée.

Les organes sont triturés, comprimés à la presse de Büchner, puis dilués, centrifugés, filtrés, décolorés, neutralisés et traités pendant environ deux heures avec de la poudre de cobalt réduit au moment de l'employer.

Avec le *sulfure d'ammonium*, on a :

Extrait de foie = brun foncé
" muscle = brun beaucoup moins foncé.

Ayant ainsi prouvé que les extraits de foie et de muscle traités avec de la poudre de cobalt fixent ce métal — le foie plus que le muscle — et ayant démontré que, avec le sulfure d'ammonium, le métal fixé par le foie est immédiatement dévoilé, il ne restait d'autre explication que celle-ci, à savoir, que le cuivre, dans les extraits de foie, se trouvait sous forme de complexes chimiques dans lesquels l'hématoxyline ne parvenait pas à le dévoiler. Ces complexes allant peu à peu en se dégradant, la réaction devenait manifeste.

Quels sont ces complexes chimiques et les substances avec lesquelles le cuivre se combine dans une première phase, c'est ce qu'on ne peut certainement pas établir avec précision. Il est certain cependant que l'autolyse à laquelle sont sujets les organes, dans nos conditions d'expérience, doit donner origine à un grand nombre de substances capables, comme nous l'avons déjà dit ailleurs, de réagir avec le métal et aussi de le masquer à l'action de réactifs relativement faibles, comme l'hématoxyline.

Les ferments autolytiques de tous les organes, mais spécialement du foie, peuvent décomposer assez profondément la molécule albuminoïde pour donner origine à une formation d'urée, de leucine,

de tyrosine (Salkowski) (1), et cela aussi bien en réaction alcaline qu'en réaction acide ou neutre (Hedin et Rowland) (2). Leucine et tyrosine se forment rapidement dans l'autolyse du sang (Schipper) (3); outre ces substances, Jacoby (4), dans l'autolyse du foie, trouva de la glyocolle, une substance qui donnait la réaction du triptophane, de l'ammoniaque, divers produits basiques. En outre, l'autolyse donne lieu à la formation d'albumoses et de peptones.

Ces substances se forment avec une extrême rapidité. En prenant un morceau de foie et en le soumettant à l'autolyse avec toutes les précautions possibles pour agir dans un milieu stérile, Jacoby vit rapidement apparaître la tyrosine parmi les produits de désagrégation de la molécule albuminoïde.

Or il est certain que toutes ces substances se trouvaient dans nos extraits, et plus spécialement dans celui du foie, étant donnée sa plus rapide autolyse, comparativement aux autres organes, et sa plus rapide décomposition, puisque nous n'opérons pas dans des conditions de stérilité.

Et toutes les substances mentionnées plus haut peuvent donner origine, avec le cuivre, à des complexes chimiques dans lesquels il serait difficile de révéler le métal avec l'hématoxyline. Nous avons mentionné quelques-uns de ces complexes dans la note précédente (5), en parlant de ce réactif; nous rapportons ici quelques expériences faites en traitant des solutions d'acides-amino, de peptone, d'albumine, etc. avec du sulfate de cuivre et en recherchant comment se comportaient ces solutions en présence de l'hématoxyline.

Sans entrer dans des particularités, il suffira de dire que toutes les solutions étaient exactement comparables entre elles, puisqu'elles étaient préparées avec des quantités égales de substance dans une égale quantité d'eau et traitées avec une égale quantité de la même solution de CuSO_4 .

Les résultats de la réaction de ces diverses solutions, traitées avec d'égales quantités d'hématoxyline, après avoir été réduites à une égale concentration hydrogénionique, peuvent être résumés comme il suit:

(1) Voir trav. de SALKOWSKI dans *Du Bois Reymond's Arch.*, 1890; *Zeitschr. phys. Chemie*, VII, 1882; *Virchow's Arch.*, CXLVII, 1897, etc.

(2) HEDIN et ROWLAND, *Zeitschr. phys. Chem.*, XXXII.

(3) SCHIPPER, *Bioch. Zeitschr.*, XXVIII, 1910.

(4) JACOBY, *Zeitschr. physiol. Chem.*, p. 51 et suiv.

(5) Voir dans ce vol. des *Arch. ital. de Biol.*, p. 70.

Solution de glycocolle + CuSO^4 . A l'adjonction du sel de cuivre, le liquide prend une couleur bleu clair (couleur de l'ion cupro-glycolique). A l'adjonction de l'hématoxyline: couleur jaune très clair, un peu plus foncé après qu'on a chauffé. Au bout de plusieurs heures, le liquide est encore jaune, mais plus intense. Il n'y a pas de laque bleue au fond du tube.

Solution de tyrosine + CuSO^4 . A l'adjonction du sel de cuivre, légère coloration bleue. L'adjonction de l'hématoxyline amène la coloration jaune, qui, peu à peu, devient jaune orange. Pas de laque, même après plusieurs heures.

Solution d'alanine + CuSO^4 . A l'adjonction du sel de cuivre, comme à celle de l'hématoxyline, le liquide ne change pas de couleur. Même au bout d'un grand nombre d'heures, il reste tel. Chauffée, la solution devient jaune pâle.

Solution de peptone. A l'adjonction du sel de cuivre, léger précipité. A l'adjonction de l'hématoxyline, réaction immédiate et très intense du cuivre. Couleur bleu foncé, puis dépôt de laque bleue au fond du tube.

Solution d'asparagine. A l'adjonction du CuSO^4 , on a une coloration bleue très évidente (coloration de l'ion complexe). A l'adjonction de l'hématoxyline, couleur légèrement verte qui devient plus intense après chauffage.

Solution d'albumine (séchée à 38°). A l'adjonction du sel de cuivre, coloration bleue, comme pour l'asparagine, la tyrosine, la glycocolle. A l'adjonction de l'hématoxyline, réaction immédiate et très forte du cuivre. Couleur bleu foncé, puis dépôt de laque au fond du tube.

Solution d'albumine (séchée à l'air). Elle se comporte comme la précédente; seulement la réaction du cuivre semble un peu moins intense.

On a un sensible retard dans la réaction du cuivre en présence de la cholestérine.

La gomme arabique, l'inosite, la glycose, la dextrine et la caséine n'ont aucune propriété pour masquer la réaction du cuivre à l'hématoxyline.

Si, comme c'était notre cas, les précédentes réactions sont faites comparativement à un tube de contrôle contenant simplement de l'eau + CuSO^4 , il est facile de voir que les solutions d'albumine et de peptone, non seulement ne masquent pas, mais *intensifient* presque la réaction entre le cuivre et l'hématoxyline. D'autre part, l'asparagine, la tyrosine, l'alanine, la glycocolle l'empêchent complètement.

Il n'y a pas de doute que cela est dû à la réaction qui intervient entre le cuivre et ces substances. Cette réaction est connue, et l'on a même donné la formule de composition des sels de cuivre de la tyrosine, de l'asparagine, de l'alanine, etc. Mais ce qu'il est intéressant pour nous de faire remarquer, c'est que ces composés sont de vrais et propres complexes chimiques, plus ou moins parfaits, dans lesquels le cuivre, pour certains réactifs, est complètement caché.

Et dans ces complexes, le Cu, non seulement perd la propriété de réagir en présence de quelques réactifs, comme l'hématoxyline, mais peut même perdre aussi d'autres propriétés, telles que, par exemple, les ionomagnétiques (1).

J'en rapporte un exemple dans l'expérience suivante.

EXPÉRIENCE XII. — On prépare une solution aqueuse d'alanine. A 10 cm³ de celle-ci, on ajoute une quantité déterminée (5 cm³) d'une solution titrée de FeCl₃. La solution, à la suite de l'adjonction du sel ferrique, prend une couleur jaune rouge.

A l'aimant, la solution ferro-alanine se montre paramagnétique. Elle est attirée de 16 divisions au micromètre oculaire (Pour ce qui regarde les dispositions pour ces déterminations, voir le travail cité ci-dessus).

Dans un autre tube, à 10 cm³ d'eau distillée, on ajoute la même quantité de solution de FeCl₃.

A l'aimant, la solution aqueuse de fer se montre beaucoup plus magnétique, car elle est attirée de 49 divisions au micromètre oculaire.

Bien qu'il s'agisse d'une expérience sommaire, dans laquelle nous n'avons pas tenu compte des petites différences dans le poids spécifique des liquides, toutefois la différence rencontrée est si grande que, par elle-même, elle est très éloquente.

Il est donc clair que lorsque nous expérimentons sur les extraits d'organes, nous nous trouvons en présence, d'un côté, de substances qui n'empêchent pas, qui intensifient même la réaction hématoxyline-cuivre (albumine, peptone, etc.) et, de l'autre, de substances qui la masquent (tyrosine, asparagine, etc.), au moins pendant un certain temps. Et nous assistons au résultat final de tous ces phénomènes, qui doivent être extrêmement compliqués, puisque les extraits d'organes laissés à eux-mêmes pendant plusieurs heures

(1) BENEDICENTI, *Das Verhalten der ausgesaltz. Protein. in magnetischen Feld.* (Zeitschr., LXIII, 1914).

dans des milieux non stériles, s'altèrent, changent la réaction; la molécule albuminoïde est scindée toujours plus profondément et le cuivre, ou l'autre métal, quel qu'il soit, qui était en forme de complexe chimique imparfait, avec la désagrégation ou le changement de ce dernier, est, peu à peu, mis en liberté.

Et qu'il en soit véritablement ainsi, c'est ce qui résulte aussi du fait que nous pouvons reproduire expérimentalement ce que nous avons observé dans les extraits d'organes. L'expérience suivante le démontre.

EXPÉRIENCE XIII. — On prépare une solution d'ovoalbumine très fraîche dans de l'eau. De cette solution, on prend deux portions. A l'une d'elles, on a ajouté une très petite quantité (quelques milligrammes) de glycocolle, d'alanine et d'asparagine; à l'autre, rien. Après avoir battu pendant 10' les deux solutions avec du Cu réduit, on a :

Avec l'hématoxyline :

Albumine simple = + + + (couleur bleue)

Albumine + Glycocolle, etc. = O.

En prolongeant le traitement avec de la poudre de cuivre pendant presque 4 heures, on constate que le liquide albumineux contenant de la glycocolle, de l'asparagine et de l'alanine a pris un couleur bleu pâle; le liquide albumineux simple ne s'est pas coloré.

Avec l'hématoxyline :

Albumine simple = + + + + + (immédiatement, couleur bleu très intense)

Albumine plus glycocolle, etc. = + + (couleur violacée, l'identique et caractéristique violacé des extraits de foie).

En abandonnant à eux-mêmes les tubes de réaction pendant quelques heures, on n'observe aucun changement dans le tube où est contenue la simple solution albumineuse.

Dans le tube contenant de l'albumine, plus glycocolle, etc., on constate que le violacé est allé en s'intensifiant et en se rapprochant du ton bleu, tel qu'on l'a dans la caractéristique réaction entre cuivre et albumine.

Mais si le cuivre peut être plus ou moins profondément et plus ou moins longuement masqué, pour l'hématoxyline, dans les extraits d'organes, il sera facilement dévoilé, dans ces derniers — comme il arrive pour le cobalt, — par un réactif plus énergique, qui, dans ce cas, pourrait être l'hydrogène sulfuré.

Et en effet les expériences suivantes démontrent qu'il en est ainsi.

EXPÉRIENCE XIV. — On prépare les habituelles solutions de tyrosine, d'alanine, de glyocolle, d'albumine, de peptone, et, à des quantités égales de ces solutions, on ajoute des quantités exactement égales d'une solution de CuSO_4 .

Dans ces solutions ainsi préparées, on fait barboter de l'acide sulfhydrique. Tous les tubes, indistinctement, se comportent de la même manière, c'est-à-dire que, dans tous les liquides, il se forme, et avec la même rapidité, un précipité de sulfure de cuivre. On ne peut constater aucune différence digne de remarque. En d'autres termes, l'alanine, la glyocolle, la tyrosine, l'asparagine ne masquent pas le cuivre en présence de l'hydrogène sulfuré.

EXPÉRIENCE XV. — On prépare une solution d'ovoalbumine très fraîche et on en prend deux portions. Comme dans les expériences mentionnées plus haut, on ajoute, à l'une d'elles, de petites quantités d'asparagine, de glyocolle et d'alanine, et, à l'autre, rien.

Les deux solutions sont battues pendant 10' avec de la poudre de cuivre réduit.

Avec l'*hydrogène sulfuré*, on observe une fixation *plus forte* (couleur d'un brun plus foncé) dans le liquide albumine, glyocolle, alanine, etc.

En continuant l'agitation pendant 4 heures, on observe :

Tube albumine .	= incolore
" " + glyocolle, etc.	= couleur bleu ciel.

Avec l'*hydrogène sulfuré*, on a :

Tube albumine .	= couleur brune
" " + glyocolle, etc.	= brun presque noir.

Ces expériences, que nous avons répétées plusieurs fois, suffisent pour démontrer que la fixation plus grande de métaux, de la part des extraits de foie, comparativement avec les extraits de muscle, et de la part de ces derniers comparativement avec les extraits de rein et spécialement de cerveau, doit être mise en relation avec la rapidité de l'autolyse de ces extraits et avec la nature des produits qui se forment.

Ces recherches viennent ainsi confirmer ce que Rocci (1) avait

(1) Rocci, *Sulla fissazione dei metalli all'album. Azione temper., autoidrolisi, etc.* (*Atti R. Accad. Med. Torino*, XXI, 1913).

observé relativement à l'autolyse de l'ovoalbumine; nous renvoyons à ce travail le lecteur désireux de plus amples particularités.

Après ce que nous avons dit, il nous a paru opportun de simplifier le problème et de rechercher la fixation des métaux, non de la part des divers extraits d'organes, mais de la part des diverses protéines contenues dans les différents organes.

On pourra se faire une idée des résultats qu'on obtient dans ces sortes d'expériences en lisant l'exposé de la suivante, que nous rapportons comme exemple.

EXPÉRIENCE XVI. — On tue un gros lapin en le saignant, et on lave les organes au moyen d'une injection de solution physiologique de chlorure sodique. Organes prélevés: foie, muscle, cerveau, rein.

Séparation des globulines et des nucléo-protéides. — Les organes triturés, écrasés avec du sable siliceux, sont extraits avec 5 fois leur poids de solution 0,9 % de NaCl, puis légèrement alcalinisés au tournesol; on ajoute ensuite quelques gouttes de chloroforme. Les mélanges sont tenus à basse température dans la glacière pendant 16 heures et souvent agités.

On filtre ensuite à travers de la gaze. Les résidus mélangés avec du sable siliceux et de la poudre d'infusoires sont exprimés à la presse de Büchner à 300 atmosphères. Les liquides ainsi obtenus sont ajoutés aux extraits précédents, puis le tout est filtré à diverses reprises à travers du coton.

Les liquides qui en résultent sont acidifiés à l'acide acétique (très légère réaction au tournesol), puis sont additionnés d'un égal volume d'une solution saturée de Am_2SO_4 . Précipitation à gros flocons et séparation du précipité en filtrant à travers du papier.

A d'égales portions de ces liquides filtrés, on ajoute d'égales quantités d'une solution très diluée de CuSO_4 .

Avec l'hématoxyline, on a :

Extrait de foie	=	O
„ muscle	=	+ + + + (bleu foncé)
„ rein	=	+ + (bleu, mais bien plus faible)
„ cerveau	=	+
„ contrôle	=	+

Au bout de plusieurs heures, l'extrait du foie était devenu bleu, plus foncé que l'extrait du muscle.

A des portions égales d'extraits obtenus à la presse (dont on a conservé une petite portion pour ces essais) on ajoute d'égales quantités de solution de CuSO_4 .

Avec l'*hématoxyline*, on a :

Extrait de foie	= 0
„ muscle	= + + + (intense coloration bleue)
„ rein	= + +
„ cerveau	= +.

Au bout de quelques heures :

Extrait de foie	= + + + +
„ muscle	= + + + +
„ rein	= + +
„ cerveau	= +.

Les protéines restées sur les filtres sont dissoutes, filtrées, reprecipitées, redissoutes et purifiées par dialyse à basse température.

On a préparé des solutions des diverses protéines, en dissolvant des poids égaux de celles-ci dans des quantités égales d'eau distillée, et les liquides ainsi obtenus ont été battus pendant une heure avec de la poudre de Cu réduit au moment de l'employer.

Avec l'*hématoxyline*, les diverses solutions (réduites à la même concentration hydrogénionique, comme d'ordinaire) ont donné :

Protéines du foie	= + + + +
„ muscle	= + + + +
„ rein	= + +
„ cerveau	= +.

Dans tous les liquides, la réaction s'est produite avec une belle couleur bleue et *immédiatement*, même dans le foie, les substances *inhibitrices* de la réaction n'existant plus dans ce cas.

Ces mêmes liquides, traités à l'hydrogène sulfuré, se sont comportés presque tous de la même manière, sauf l'extrait des protéines cérébrales, lequel, dans ce cas encore, montra qu'il avait eu un pouvoir de fixation beaucoup moindre.

Dans une autre expérience, en battant les solutions de protéines non avec de la poudre de Cu, mais avec de la poudre de Co, nous avons eu les résultats suivants avec le *sulfure d'ammonium* :

Protéines du foie	= + + + +	(brun presque noir)
„ muscle	= + + +	(brun beaucoup moins foncé)
„ rein	= + +	(brun clair)
„ cerveau	= ±	(réaction douteuse).

Donc, dans ce cas encore, tous les liquides réagirent immédiatement au sulfure d'ammonium, et le foie plus fortement que le muscle.

Dans une autre expérience encore, les protéines, traitées avec du cobalt (agitation pendant deux heures) et soumises à l'action de l'hydrogène sulfuré, montrèrent également une forte fixation du métal de la part des protéines du foie et du muscle, une fixation beaucoup moins forte de la part des protéines du rein, nulle ou presque nulle de la part de celles du cerveau.

Comme les résultats de ces expériences ont été plusieurs fois confirmés par nous, il nous est permis d'affirmer ce qui suit :

1° Les extraits d'organes (foie, muscle, rein, cerveau) battus avec les poudres métalliques (Cu, Co) fixent ces métaux dans des proportions diverses: davantage le foie, moins le muscle, encore moins le rein, point ou presque point le cerveau.

2° La fixation plus grande, de la part des extraits de foie, est due en partie à l'autolyse plus rapide de cet organe et aux produits qui dérivent de celle-ci.

3° Ces produits autolytiques donnent origine, avec les métaux, à des complexes chimiques dans lesquels le métal peut facilement être dévoilé avec l'hydrogène sulfuré ou le sulfure d'ammonium, tandis qu'il est plus ou moins longuement et plus ou moins profondément masqué pour d'autres réactifs plus faibles, tels que l'hématoxyline.

4° Les protéines des divers organes, isolées, fixent aussi les métaux. Dans ce cas également on observe une plus abondante fixation de la part des protéines hépatiques, musculaires et rénales. Minimale est la fixation de la part des protéines cérébrales.

5° On peut affirmer que la distribution des métaux dans l'organisme et que leur prédominante fixation dans le tissu hépatique et musculaire est due, en partie du moins, aux propriétés chimiques des substances qui composent ces organes et à celles qui dérivent de leur échange.

*Sur le pouvoir catalytique de l'ovoalbumine
traitée avec des poudres métalliques (1).*

RECHERCHES des Professeurs

S. REBELLO-ALVES, et

A. BENEDICENTI,

Directeur de l'Institut Pharmacologique
de Lisbonne.

Directeur de l'Institut Pharmacologique
de Gènes.

(RÉSUMÉ DES AUTEURS)

Pour mettre toujours mieux en lumière la nature des métalloprotéines qui ont formé l'objet de nos précédents travaux, il nous a paru opportun d'examiner, dans des recherches ultérieures, si l'ovoalbumine traitée avec les diverses poudres métalliques conservait, ou non, ses propriétés catalytiques en présence de l'eau oxygénée.

Nous avons choisi pour nos expériences les superoxydases, parce que c'est spécialement pour les ferments oxydants qu'on a discuté si leur action est due à la présence de métaux combinés avec ces ferments dans une forme organique spéciale; et les métaux plus fréquemment considérés comme *activateurs* des propriétés catalytiques seraient le fer et le manganèse (Bertrand, Dony-Henault, Euler et Bolin, Wolff, Trillat, etc.).

Dans cette courte note nous rapportons ce que nous avons pu observer relativement à la catalyse.

Les expériences ont été très simples. Nous avons préparé une solution d'ovoalbumine (un albumen sur 150-200 cm³ d'eau), nous l'avons filtrée, puis nous avons traité des quantités égales de cette solution avec des quantités égales de poudres métalliques de la manière et avec les précautions déjà tant de fois décrites dans les

(1) *Arch. di Farm. sperim. e Scienze affini*, vol. XXIV, p. 150-156, 1917.

précédents travaux. Nous avons introduit 8 cm³ de solution albumineuse + 2 cm³ d'eau oxygénée dans les tubes à fermentation Einhorn habituels et nous avons observé la quantité d'oxygène qui se dégageait dans les divers cas.

EXPÉRIENCE I. — Nous avons comparé entre elles : l'action catalytique de l'albumine naturelle; celle de la même albumine battue simplement avec de la poudre de cobalt; et celle de l'albumine traitée avec de la poudre de cobalt. Durée de l'agitation, 25 minutes.

Albumine naturelle	—	Oxygène développé, cm ³	1,8
„ battue avec du quartz —	„	„	1,5
„ „ „ cobalt —	„	„	5,5.

Dans le tube contenant l'albumine battue avec du quartz, on observait, comme d'ordinaire, un précipité d'albumine; le traitement avec de la poudre de cobalt n'avait pas modifié la solution albumineuse qui s'était conservée limpide. Les appareils Einhorn furent tenus en thermostat à 37° C pendant 2 heures, avant de procéder à la lecture des volumes d'oxygène.

EXPÉRIENCES II. — Comparaison entre l'albumine battue avec du quartz et l'albumine traitée avec de la poudre de nickel. Durée de l'agitation à très grande vitesse, 25 minutes.

Albumine battue avec du quartz —	Oxygène développé, cm ³	2,2
„ „ „ nickel —	„	1,75.

L'agitation avec du quartz avait provoqué, dans la solution albumineuse, le précipité floconneux habituel; le traitement avec de la poudre de nickel, l'habituel aspect lacté de la solution. Les tubes de fermentation furent tenus dans le thermostat pendant une heure.

EXPÉRIENCE III. — Dans cette expérience, nous avons confronté l'action catalytique de l'albumine naturelle avec celle de l'albumine traitée avec du cobalt, du cuivre, du plomb, du fer, de l'antimoine et du nickel et avec celle de l'albumine battue simplement avec du quartz. Il est superflu de dire que, dans cette expérience, comme dans toutes les autres, tous les échantillons étaient battus simultanément dans le même agitateur et pendant le même temps.

Dans ce cas, l'agitation fut prolongée pendant 3 heures à la vitesse *minimum* de l'agitateur.

Albumine naturelle	—	Oxygène développé, cm ³	0,6
" battue avec du quartz —	"	"	0,8
" " " Co —	"	"	4,3
" " " Cu —	"	"	1,0
" " " Pb —	"	"	0,4
" " " Pe —	"	"	1,4
" " " Sb —	"	"	0,3
" " " Ni —	"	"	0,6.

Dans cette expérience, les tubes de fermentation furent tenus en thermostat une heure et demie avant de procéder à la lecture. Toutes les albumines avaient fixé du métal, mais plus que toutes les autres celles qui avaient été traitées avec du cobalt, puis celles qui l'avaient été avec du fer et du nickel, et enfin, en ordre décroissant, celles qui avaient été battues avec du Cu, du Pb et du Sb.

Dans l'appareil Einhorn contenant l'albumine battue avec du cobalt, le développement de l'oxygène est immédiat et immédiatement très actif. La différence avec les autres tubes est très évidente.

EXPÉRIENCE IV. — Nous avons répété l'expérience précédente, mais le doute nous étant venu que de petites variations dans la concentration hydrogénionique entre les diverses albumines expérimentées pouvaient être cause des différences rencontrées dans le développement d'oxygène, nous avons réduit toutes les albumines (soit naturelle, soit battue avec les métaux) à la même concentration hydrogénionique, en nous servant, comme indicateur, du rouge neutre, de manière que les solutions introduites dans les tubes de fermentation après l'adjonction de l'eau oxygénée fussent légèrement alcalines, c'est-à-dire de couleur jaune pâle égale dans tous les tubes. L'agitation dura 3 heures à la vitesse *minimum* de l'agitateur.

Albumine naturelle	—	Oxygène développé, cm ³	0,8
" battue avec du Co —	"	"	6,5
" " " Fe —	"	"	2,3
" " " Ni —	"	"	2,3
" " " Cu —	"	"	1,2
" " " Sb —	"	"	0,8
" " " Pb —	"	"	0,8.

Dans cette expérience, les tubes de fermentation furent tenus en thermostat pendant 17 heures. Un tube de contrôle, contenant de l'eau oxygénée diluée avec de l'eau commune dans les mêmes proportions que dans

les autres tubes et réduit à la même concentration hydrogénionique, démontra que la scission spontanée de l'eau oxygénée, dans ces conditions, était négligeable.

Toutes les albumines contenues dans les tubes de fermentation, au moment de la lecture, avaient pris une *coloration rose bien nette*, indice d'un changement dans la réaction, devenue légèrement acide. Ce changement était à peine appréciable dans le tube contenant l'albumine naturelle, dans laquelle la réaction était à peine changée.

EXPÉRIENCE V. — Comparaison entre l'albumine battue avec du quartz et l'albumine traitée avec du cobalt et du fer.

Albumine battue avec du quartz	—	Oxygène développé, cm ³	0,4
" " "	Co —	" " "	2,5
" " "	Fe —	" " "	0,5.

Les tubes furent maintenus en thermostat pendant une heure. L'agitation avec les métaux dura 40 minutes.

EXPÉRIENCE VI. — Nous avons répété les expériences susdites, mais en battant plus énergiquement les albumines avec les métaux. On les réduisit toujours à la même concentration hydrogénionique.

Albumine battue avec du quartz	—	Oxygène développé, cm ³	0,6
" " "	Co —	" " "	3,5
" " "	Fe —	" " "	0,4.

Les tubes furent maintenus en thermostat pendant une heure.

En résumant les résultats des expériences que nous venons de rapporter, nous constatons ce qui suit:

1° L'agitation de la solution d'ovoalbumine avec de la poudre de quartz ne modifie pas, ou augmente de peu, son pouvoir catalytique en présence de l'eau oxygénée.

2° L'agitation avec de la poudre de cobalt augmente énormément ce pouvoir catalytique, qui peut devenir jusqu'à cinq ou six fois plus grand que le normal.

3° Le traitement avec de la poudre de nickel, de fer et de cuivre ne semble pas produire des différences notables, comparativement à l'albumine traitée avec de la simple poudre de quartz.

4° Il semble que le plomb et l'antimoine exercent une action inhibitrice sur la catalase.

Comme il résulte, des nombreux travaux déjà exécutés, que ces

deux derniers métaux (antimoine et plomb) sont au nombre de ceux qui sont moins bien fixés par l'albumine, il faut admettre que leur action inhibitrice est énergique et en contraste absolu avec celle du cobalt, qui active énormément l'action catalytique de l'albumine sur l'eau oxygénée.

On sait d'ailleurs qu'il existe des substances zymo-excitatrices et d'autres paralysatrices (anticatalyseurs). L'invertine agit plus rapidement, de même que la pepsine, en présence d'acides (Riedhal, Sullivan, Thompson, etc.); la catalase est favorisée par les alcalis (Jacobson); l'invertase est paralysée ou très diminuée dans son action par des traces d'alcalis ou de chlorure de calcium (Effront). L'action de l'amylase sur l'amidon est détruite par une très petite quantité de sublimé, de phénol, d'aldéhydes, et le chlorure de calcium à 10 % la réduit de moitié (Effront); il en est de même pour l'uréase en présence de traces de sublimé (Duclaux).

Mais pour nous en tenir plus spécialement à la catalase dont nous nous sommes occupés, rappelons que la catalase du sang est paralysée par de très petites traces d'acide cyanhydrique (Schonbein, Schär, Jacobson, Kobert, etc.), celle du lait par le sulfocyanate potassique et par le sublimé (Raudnitz), et que d'autres, étudiées par Loew, sont détruites par de l'hydrogène sulfuré, de l'acide cyanhydrique, de l'hydroxylamine.

L'action excitatrice et anticatalysante exercée par les divers métaux sur l'albumine, comme il résulte de nos expériences, pourra être confirmée et amplifiée par des recherches ultérieures sur les oxydases et sur les peroxydases. Un point intéressant aussi à étudier, ce sera celui qui concerne l'action concomitante de plusieurs catalyseurs. On sait que l'action catalytique du FeSO^4 est énormément augmentée par des traces de CuSO^4 (Traube et Price). Comment se comporteront les albumines, quand elles sont battues en même temps avec diverses poudres métalliques, étant donné que, comme nous le savons, elles fixent ces métaux en diverses proportions?

La névroglie corticale dans la paralysie progressive.
Recherches faites avec la méthode de l'or et du sublimé
de S. Ramon y Cajal (1)

par le Prof. E. ROSSI.

(Laboratoire du Manicome de Mombello, Province de Milan).

(RÉSUMÉ DE L'AUTEUR)

(Avec une planche).

Achúcarro et Gayarre ont été les premiers à appliquer la méthode de Cajal dans les cerveaux des paralytiques, et leur étude a une grande valeur à cause des données histo-pathologiques qu'elle renferme, concernant l'écorce cérébrale et plus particulièrement la zone pyramidale et le *stratum radiatum* de la corne d'Ammon, les circonvolutions frontales, centrales et l'hippocampe. Dans ces circonvolutions, les altérations rencontrées par les auteurs étaient considérables, et les variétés de forme ressortaient davantage dans le manteau pyramidal et dans le *stratum radiatum* de la corne d'Ammon. A petit grossissement, Achúcarro trouva que l'écorce cérébrale des paralytiques présentait un caractère d'évidente anormalité; les cellules de la névroglie apparaissaient en grand nombre et leur grandeur était supérieure à la normale; la coloration des différents éléments névrogliques se présentait aussi plus intense. A fort grossissement, Achúcarro observa avec

(1) *Annali di Neurologia*, vol. XXXV, p. 1, 1918. — Pour la bibliographie de la question, je renvoie le lecteur à mon autre travail: *L'intima struttura della nevroglia umana* (*Rivista Italiana di Neuropatologia, Psichiatria ed Elettroterapia*, vol. XI, p. 161, 1918).

évidence des altérations de structure et de forme. Les altérations de structure consistaient généralement dans la disparition de la structure spongieuse du protoplasma, et ces altérations précédaient les modifications de forme, avec prédominance d'hypertrophie des cellules de la névroglie, éléments qui, parfois, prenaient des formes gigantesques (*Monsterzellen*), en rapport avec les parois vasculaires. Parmi les prolongements protoplasmiques de la névroglie paralytique, quelques uns formaient de gros rameaux; d'autres apparaissaient très délicats et à peine perceptibles, et il n'était pas toujours facile de constater leur rapport avec le corps cellulaire et leur dépendance de celui-ci. Sur un grand nombre de points, les noyaux apparaissaient fragmentés et granuleux. Parmi les cellules névrogliques hypertrophiques, Achúcarro observa, dans la démence paralytique, des éléments avec deux noyaux, et même davantage, ressemblant aux *Rasen* de Nissl. L'A. constata aussi des processus de fragmentation et des dispositions diverses de la névroglie autour des éléments cellulaires nerveux.

Mes recherches dans les cerveaux de déments paralytiques furent faites de préférence avec la méthode de l'or et du sublimé, de Cajal. Je limitai mes observations aux circonvolutions frontales et centrales, pré- et postrolandique, pour faire aussi sur elles une étude de la structure de la névroglie. Cependant, je dois avertir immédiatement que les coupes microtomiques des diverses pièces de circonvolutions laissaient voir, quand la réaction était bien réussie, des zones plus pâles de la substance grise et de la substance blanche, correspondant à des foyers plus fortement atteints par le processus de gliose. A petit grossissement, ces zones laissaient voir une augmentation de prolifération névroglique, qui, du bord cortical, procédait dans la substance blanche, de telle sorte qu'un grand nombre d'éléments de l'écorce étaient à peine perceptibles. La coloration des éléments de la névroglie présentait des variations en rapport avec la prolifération plus grande, avec prévalence, par conséquent, de la coloration des éléments centraux et des éléments profonds. La prolifération des vaisseaux sanguins avait généralement lieu dans la substance grise et dans la substance blanche, avec des parois bien distinctes et avec des corpuscules rouges d'une coloration variant du jaunâtre au rose, jusqu'au rouge brillant.

Avec des grossissements moyens, on distinguait clairement la structure propre de la névroglie dans les coupes en examen, disposition qui, dans les zones corticales les plus tendues, devenait manifeste à cause de l'hypertrophie générale des différents éléments.

Et ainsi, conformément aux recherches déjà faites auparavant et aux résultats obtenus par Cajal et par Achúcarro, j'ai pu constater l'absence complète de syncytium névroglique, admis par un grand nombre d'auteurs, relativement aux rapports variés des prolongements névrogliques; de plus, j'ai observé la distribution des éléments névrogliques dans l'ordre suivant: 1^o éléments fibreux marginaux; 2^o éléments protoplasmiques; 3^o éléments fibreux profonds; 4^o éléments de transition. Les éléments marginaux sont de caractère fibreux et ils poussent leurs pieds de terminaison sous la pie mère. Les éléments protoplasmiques abondent dans la zone moyenne des diverses coupes prises en examen et l'on observe aussi une augmentation du volume des cellules. Dans la couche des cellules polymorphes, et plus particulièrement dans la limite entre la substance grise et la substance blanche, on observe des éléments cellulaires fibreux de la névroglie énormément augmentés de volume, avec des lésions cytoplasmiques dignes de la plus grande attention. En général les fibres de ces derniers éléments, grosses et de forme irrégulière, ne contiennent qu'un très petit nombre de bifurcations. Une étude intéressante aussi, c'est celle des éléments de transition qu'on observe entre les éléments protoplasmiques et les cellules fibreuses. Ils se trouvent, ainsi que l'a déjà fait observer Cajal, dans la zone moléculaire de l'écorce cérébrale. Ces éléments, à l'état normal, présentent deux sortes d'expansions, les unes courtes et riches de gliosomes, tandis que les autres sont pourvues de longs filaments ascendants, s'incorporant dans la zone gliomateuse marginale ou autour des vaisseaux.

Je passe maintenant à la description analytique générale des éléments névrogliques, tels que je les ai observés dans les diverses couches de l'écorce cérébrale des paralytiques, et particulièrement dans les circonvolutions mentionnées plus haut.

Névroglie de la zone moléculaire.

En considérant les divers types de cellules névrogliques en rapport avec les différentes zones corticales, on observe constamment, dans la zone la plus superficielle de l'écorce, une diminution d'intensité réactive, qui, dans quelques coupes, fait complètement défaut. Les éléments marginaux de la névroglie sont généralement pâles et irrégulièrement colorés. Le corps de ces éléments reste le plus souvent comme voilé ou à peine perceptible, tandis que les expansions cellulaires apparaissent imprégnées d'un contenu

granuleux; les prolongements mêmes se montrent irréguliers et comme corrodés à leurs bords. On observe d'autres éléments de nature fibreuse: ce sont des astrocytes, avec des expansions qui, pénétrant dans le corps cellulaire, semblent complètement indépendants de celui-ci et, se croisant diversement dans le soma, forment des incurvations à concavité périphérique. Généralement, dans ces éléments, les expansions sont descendantes, de telle sorte qu'on peut les comparer aux astrocytes que Martinotti a appelés mono-radiés. Parmi ces éléments, il y en a qui ont une expansion robuste se terminant sur un vaisseau capillaire. Il faut observer que toute trace de bifurcation des expansions fibreuses fait défaut dans ces éléments.

Zones des petites cellules pyramidales.

C'est dans cette zone corticale, particulièrement, que nous pouvons observer les plus importantes altérations des cellules névrogliales, à raison aussi de leur plus grande activité de réaction. Le fond des préparations microscopiques apparaît coloré en violet pâle, sur lequel ressortent, même à petit grossissement, les éléments névrogliaux colorés en violet foncé, et beaucoup, même, en noir. Le champ microscopique est parsemé de vaisseaux de diverse grosseur, avec parois colorées, elles aussi, en violet foncé, tandis que les corpuscules rouges ressortent alignés et d'une couleur qui varie du rouge pâle au rouge pourpre. Dans cette zone, les cellules névrogliales se présentent de grandeur et de forme différentes et elles sont diversement disposées. Dans les éléments les plus petits, situés à la périphérie, avec les réductions du soma, on observe une tendance à la formation de fibrilles, tandis que les éléments névrogliaux médians, outre qu'ils sont gros, se montrent de nature protoplasmique. Toutefois, il ne nous est pas donné de voir, dans tous les éléments petits, la formation de fibrilles, car, dans quelques-uns, bien que l'aspect étoilé soit en partie disparu, on observe cependant d'abondantes ramifications dichotomiques, qui, s'amincissant graduellement à mesure qu'elles s'éloignent du corps cellulaire, finissent par se croiser avec les ramuscules névrogliaux des cellules voisines, de manière à former un réseau très compliqué. Un autre fait que j'ai pu observer dans cette zone, c'est la présence fréquente d'*astrocytes jumeaux*, qui, observés spécialement par Nissl dans des cerveaux normaux et dans des cerveaux pathologiques, sont mis clairement en évidence avec la méthode de Cajal. Ces formations gémellaires et quadrigémellaires des

astrocytes nous démontrent leur multiplication par scission directe. Ce sont particulièrement les corpuscules névrogliques protoplasmiques qui présentent cette scission, qu'il ne m'est pas arrivé d'observer dans ceux à involution fibreuse. Ainsi que Cajal l'a exactement décrit, les cellules gémellaires se montrent en contact intime, par un des côtés, avec une superficie plane du soma et des noyaux. Dans ces éléments, le protoplasma se reconcentre toujours du côté opposé à la scission. Les expansions du protoplasma tournent, elles aussi, du côté opposé à celui du contact des noyaux jumeaux, et elles ont une grandeur diverse. On observe aussi des astrocytes jumeaux dans lesquels les deux noyaux sont un peu plus détachés l'un de l'autre, et, dans ces cas, en correspondance du côté de la division, nous apercevons des traces de protoplasma, d'où, cependant, on ne voit émaner aucune expansion protoplasmique. Dans les astrocytes jumeaux, Cajal a observé, à l'état normal, un centrosome situé dans le territoire opposé au plan de contact. Cette particularité qui, suivant cet auteur, représente la caractéristique des corpuscules en récente mitose, indique précisément, dans les astrocytes jumeaux, le fait d'une récente segmentation anatomique. Dans les observations faites sur les éléments névrogliques jumeaux des paralytiques, je n'ai pas observé cette caractéristique, parce que ces éléments ne présentaient pas de traces de centrosome. Les expansions d'implantation vasculaire dans les astrocytes jumeaux ont été observés par Cajal, tandis que, dans les cerveaux de paralytiques, il n'est pas facile de les observer, peut-être parce qu'il s'agit d'éléments très jeunes, dans lesquels les pieds d'implantation n'ont pas encore atteint leur complet développement; d'ailleurs, dans cette même couche, et à la limite la plus extrême de la zone, les vaisseaux sanguins sont en très petit nombre, première raison, par conséquent, de l'absence de ces appareils. Dans la partie moyenne de cette même zone, nous observons, au contraire, des altérations très importantes de la névroglie protoplasmique, et principalement dans la forme, le volume et la texture intime; de plus, cette partie étant riche de vaisseaux sanguins, elle laisse voir très clairement les dispositions les plus variées d'implantation de la névroglie sur l'adventice vasculaire.

Dans les éléments névrogliques, nous observons, avant tout, des variétés de formes nucléaires, dépendant, en partie, du différent point de section microtomique de l'élément et, en partie, de lésions nucléaires évidentes. Dans un grand nombre de cellules, le noyau a une coloration grise, dans d'autres, il a une couleur plus foncée.

Dans les astrocytes petits, il est généralement de forme arrondie, tandis que, dans les grosses cellules, il se présente tantôt arrondi, tantôt ovoïdal; dans quelques éléments il a la forme de bâtonnet, dans d'autres il prend des formes irrégulières. Les astrocytes, petits et moyens, de cette zone ont le plus souvent la forme radiée, avec le corps arrondi, des bords duquel partent des bras au nombre de quatre et plus, plutôt courts, trapus et contournés. Dans ces cas, il nous est difficile de mettre en évidence des plexus névrogliques, à cause du processus d'autolyse auquel sont en proie les éléments, dont la structure est évidemment altérée. En effet, les alvéoles qu'on observe d'ordinaire dans la névroglie normale protoplasmatiche ont disparu, aussi bien autour du noyau que dans les expansions protoplasmatiche, réduites à des moignons fortement colorés, de diverse grosseur et généralement courts. Les éléments cellulaires névrogliques sont le plus souvent hypertrophiques, comme nous pouvons le voir dans l'épaisseur des expansions et dans ce qu'on appelle les pieds vasculaires.

Névroglie de la zone des grosses cellules pyramidales.

Les astrocytes compris dans cette zone présentent des caractères pathologiques importants. En général, ce sont des éléments gros, caractère qui, jusqu'à un certain point, pourrait être justifié par les modernes théories qui concernent la fonction de la névroglie. Quoi qu'il en soit, nous pensons que, la névroglie devant exercer son activité dans une zone cérébrale où résident des éléments nerveux plus gros et plus abondants, elle a besoin d'un organisme fort et plus volumineux pour contenir des éléments qui, certainement en nombre très réduit, pourraient suffire aux autres éléments nerveux et plus petits de l'écorce. Ce concept me semble toujours mieux établi par le fait que l'on rencontre, dans la zone des grosses cellules pyramidales, une exubérance de vaisseaux sanguins de petit et de gros calibre, entourés d'une foule d'éléments névrogliques, ayant leurs pieds d'implantation sur l'adventice vasculaire. Cela démontre l'hyperactivité des éléments névrogliques, qui, même à l'état normal, doivent par conséquent être d'une grandeur supérieure à celle des autres cellules névrogliques, spécialement de la zone marginale et de la zone des petites cellules nerveuses pyramidales. Mais, dans le cas de la paralysie progressive, il y a d'autres causes, et importantes, qui en augmentent le volume, telles que l'infection toxique générale, qui n'épargne certainement pas le protoplasma névroglique, la

lésion même des cellules nerveuses sur lesquelles les éléments névrogliques exercent leur activité fonctionnelle, quelle qu'elle soit, et enfin l'état général des vaisseaux sanguins, qui, dans la paralysie progressive, montrent, autour de l'adventice, une infiltration parfois très riche de cellules plasmatiques et de lymphocytes, avec prédominance des premières, qui forment quelquefois de véritables manchons périvasculaires; infiltration qui est spécialement riche dans les lobes frontaux et dans les lobes pariétaux. Ces causes, dans leur ensemble, doivent modifier radicalement l'activité et le chimisme fonctionnel des éléments névrogliques de la couche des grosses cellules pyramidales, tandis que la cause générale toxi-infectieuse influe directement sur la structure névroglique même, par des modifications progressives et régressives.

Ce qui ressort avant tout, c'est la grandeur excessive des cellules de la névroglie; c'est-à-dire que nous observons des cellules géantes, dont quelques-unes sont isolées; d'autres sont en rapport avec des parois vasculaires. Dans ces éléments, la structure réticulaire du protoplasma névroglique est entièrement disparue et, dans aucune partie du corps, il ne nous est possible d'observer les petites vacuoles dans lesquelles semblent contenus les gliosomes.

La coloration du corps est d'une teinte très foncée; d'aspect granuleux, sa substance, à bord indécis, se continue avec les expansions protoplasmiques. Celles-ci se montrent irrégulièrement grossies, avec des incurvations rigides et trapues et absence complète d'épines et d'alvéoles. Quelques prolongements prennent nettement la forme de spirale. Parmi les prolongements cellulaires, les plus minces font voir aussi, à leur extrémité, quelques divisions dichotomiques. Au milieu de ces éléments cellulaires on n'observe pas de plexus diffus entre les prolongements protoplasmiques, plexus que, quelquefois, nous avons pu voir dans la couche des petites cellules névrogliques marginales. Les noyaux, de forme irrégulière et souvent ratatinés, sont fortement colorés; c'est pourquoi, dans leur contenu, il ne nous est pas donné de voir des modifications progressives ou régressives. Il ne manque pas de cellules névrogliques avec fibrilles qui, des prolongements, se portent dans le corps cellulaire même. Il est certainement difficile de discuter sur l'origine de ces fibres, car, dans nos préparations, nous ne voyons aucune sorte de granulations qui puissent nous permettre de conclure à une formation fibrillaire. D'autre part, dans les éléments névrogliques également, où les gliosomes sont bien évidents, nous n'avons aucune preuve qui nous autorise à les regarder comme générateurs de fibrilles. Mon scepticisme

n'égale pas celui de certains observateurs, qui ne veulent absolument pas entendre parler de fibrilles névrogliques, et je regarde comme très probable l'hypothèse de Fieandt, qui attribue précisément aux gliosomes le pouvoir générateur des fibres névrogliques. Achúcarro considère les gliosomes comme des granulations mitochondriales et il juge que leur disparition ou leur diminution est en rapport avec la production des fibres névrogliques, considérant cette production comme une preuve manifeste du caractère involutif de la formation des fibres névrogliques. Cajal regarde précisément la transformation fibreuse des astrocytes comme un phénomène involutif, qui aurait lieu dans les éléments protoplasmiques, avec perte de leur type glandulaire. En général, dans la paralysie progressive, et principalement dans la couche des grosses cellules pyramidales de l'écorce cérébrale, nous nous trouvons en présence de processus anatomo-pathologiques de la névroglie se manifestant par des anomalies de forme et de structure des éléments cellulaires, altérations qui comprennent non seulement le corps cellulaire, mais encore ses expansions, y compris celles qui se portent sur les vaisseaux, désignées sous le nom de pieds vasculaires. Dans un grand nombre d'éléments névrogliques, dont le corps cellulaire est fortement coloré et déformé et le noyau déplacé d'un côté, on peut voir un grand nombre de ramifications, dont quelques-unes ondulées ou en spirales, d'autres très délicates et à peine perceptibles, d'autres, enfin, grosses, irrégulières ou en chapelet; on remarque, en outre, de nombreux rameaux fragmentés et granuleux. Dans quelques éléments, nous observons que, de rameaux énormément gros, se détachent des fils très fins, qui ont un cours tortueux, plutôt long, et qui vont peu à peu en se perdant. Nous rencontrons avec une certaine fréquence des éléments névrogliques avec deux noyaux. Dans ces éléments, il semble s'être produit une division directe de l'élément cellulaire. Ce fait s'observe dans les cellules plus petites, auxquelles Cajal a donné le nom de groupes *isogénétiques*.

Parmi les diverses altérations de forme, nous observons souvent des éléments dont les expansions laissent voir des grossissements périphériques qui ne sont pas réguliers, et, tandis que quelques-uns se présentent arrondis, d'autres sont fuselés, avec ouverture médiane, qui pourrait être interprétée comme une division dichotomique irrégulière. Ces irrégularités ne doivent pas être considérées comme des éléments terminaux, puisqu'on en voit çà et là le long des expansions des cellules névrogliques, dont elles ne représentent que des interruptions irrégulières. Il ne manque point de cellules

gémellaires névrogliques plus volumineuses et de nature protoplasmatique qui conservent une certaine uniformité de structure; ces éléments sont apparemment normaux et ne laissent voir aucune trace qui indique une transformation fibreuse. Nous observons aussi des expansions plasmatiques dichotomisées, avec contours anguleux et épineux. Les cellules amœboïdes s'observent fréquemment dans cette couche, se montrant avec un protoplasma irrégulièrement disposé autour du noyau atrophique, irrégulier et quelquefois déplacé périphériquement. Les expansions protoplasmiques ou bien sont entièrement disparues, ou bien manifestent leur présence par des moignons courts, trapus, irréguliers. Ces cellules névrogliques sont en pleine phase dégénérative et on les rencontre aussi dans les couches profondes de l'écorce cérébrale et dans la substance blanche. Il s'agit du processus si bien étudié par Cajal, qui lui a donné le nom de *Klasmatodendrosis*. L'autolyse des éléments névrogliques ne se manifeste pas dans tous avec une égale intensité; mais, dans des préparations bien réussies, nous observons les modifications les plus variées des cellules névrogliques, dans lesquelles, de la simple désagrégation et fragmentation des prolongements, on arrive à la disparition complète des moindres traces des expansions et à la corrosion marginale et à la désagrégation du corps cellulaire. De cette manière on comprend facilement quel est le résultat de ces formes amœboïdes, qui se manifestent par un renflement du corps cellulaire et la désagrégation de celui-ci, par une rétraction nucléaire, par la fragmentation et la disparition de traces de ramifications névrogliques. Le corps cellulaire, ainsi privé de ses appendices, prend la forme de bloc irrégulier, foncé et granuleux. Nous pouvons observer ces cellules aussi bien dans la substance grise que dans la substance blanche du cerveau, où la pulvérisation envahit aussi les pédoncules périvasculaires, dans lesquels le processus autolytique prend quelquefois un degré important. Du reste, dans la substance grise également, nous pouvons observer ces mêmes faits, et plus accentués encore, dus certainement à une même cause morbide générale.

Cellules gliogéniques.

Avec la méthode de Cajal, j'ai pu observer une autre particularité dans les préparations microscopiques des paralytiques. Dans la substance grise, aussi bien des couches périphériques que des couches profondes des circonvolutions prises en examen, on ren-

contre fréquemment des corpuscules arrondis avec noyaux petits, circulaires, isolés et disposés en série. S'agit-il de corpuscules névrogliques germinatifs? Bien que les données histologiques, histopathologiques, histo-chimiques, ontogénétiques, morphologiques et structurales soient très controversées à ce sujet, il me semble que ces éléments doivent être regardés comme étant de nature névroglique, d'autant plus que, dans un grand nombre d'entre eux, nous pouvons observer des prolongements radiaux partant précisément d'un corps petit, arrondi, avec noyau bien manifeste, entouré d'une faible quantité de plasma; particularités que nous pouvons voir toutes dans les éléments les plus évolués. Bonome a constaté, dans plusieurs gliosomes pris en examen, la présence, précisément, de corpuscules irréguliers, arrondis, entourés de protoplasma et dans lesquels le noyau était bien différencié. Bonome a donné, à ces cellules précisément, le nom de *cellules gliogéniques* et il les a différenciées des cellules épithéliales par leur mode de se multiplier. L'A. a observé de véritables groupes de ces noyaux, rapprochés entre eux comme s'ils résultaient de la division d'une masse bourgeonnante, ou bien disposés en séries comme les noyaux des cellules musculaires durant le travail de la régénération de la fibre striée. Évidemment, suivant Bonome, cette disposition démontre qu'il s'agit de cellules qui se multiplient par division directe du noyau et que chacun de ces noyaux de néoformation donnera origine à une nouvelle cellule de névroglie.

Dans la démence paralytique, nous observons, outre une notable hypertrophie des cellules de la névroglie, une hyperplasie de celle-ci, de manière que nous assistons, dans l'écorce cérébrale, à une véritable invasion d'éléments névrogliques, avec intensité croissante de la périphérie aux couches profondes corticales, avec variété de forme de ces mêmes éléments. Nous ne pourrions concevoir une telle exubérance de névroglie, dans la paralysie progressive, sans admettre *in situ*, c'est-à-dire dans l'écorce même du cerveau, des éléments aptes à se transformer en cellules névrogliques. Ces éléments sont constitués précisément par les cellules gliogéniques, qui, transmigrées du canal nerveux primitif à l'écorce cérébrale, conservent là les caractères embryonnaires de vraies et propres cellules ectodermiques, jusqu'à ce qu'une cause pathologique en accentue la multiplication et le développement en véritables cellules névrogliques. Nous observons cette multiplication non seulement dans les nombreux groupes cellulaires gémellaires, trijumeaux, quadrijumeaux des éléments névrogliques, mais encore dans les cellules névrogliques qui, aussi bien dans la substance

grise que dans la substance blanche cérébrale, entourent la prolifération extraordinaire des vaisseaux sanguins, dont voici les particularités les plus intéressantes.

Névrogliè vasculaire.

Les rapports de la névrogliè avec les vaisseaux sanguins corticaux sont multiples et les éléments névrogliques qui établissent ces rapports présentent des variétés dans leur développement. Dans les cellules névrogliques les plus jeunes, les pieds d'implantation sur les vaisseaux ne sont pas toujours reconnaissables, car nous voyons seulement des prolongements névrogliques passer au-dessus de petits troncs vasculaires qui s'insinuent entre les ramifications névrogliques et d'autres cellules, dont les prolongements suivent, sur un certain parcours, de petits troncs vasculaires. On peut observer ces particularités dans toutes les couches corticales, et surtout dans les couches profondes. Dans la démence paralytique, j'ai rarement pu observer des cellules névrogliques à évolution plasmatique nette, avec pieds d'implantation vasculaires, tandis qu'il y a abondance de celles dans lesquelles la différenciation fibreuse est déjà commencée et où chaque cellule névroglique dispose d'un robuste appareil, appelé *suceur*, qui ressort parmi les expansions cellulaires à cause de son épaisseur plus grande. Il s'agit de cellules dans quelques-unes desquelles on voit des expansions fibrillaires se prolongeant sur la superficie du corps cellulaire même, d'où prend origine une robuste trompe vasculaire, qui, en s'élargissant dans sa portion terminale, va ensuite s'attacher intimement à un vaisseau sanguin. Les rapports de ces éléments névrogliques avec les vaisseaux ne s'établissent pas seulement au moyen de trompes vasculaires, mais on peut apercevoir aussi des adhérences directes des cellules névrogliques sur les vaisseaux. Les trompes vasculaires sont diversement disposées sur les parois vasculaires : quelques-unes se détachent directement du protoplasma névroglique et s'implantent presque perpendiculairement sur un plan tangent à la paroi vasculaire; d'autres s'implantent obliquement. Dans quelques cellules, l'expansion qui constitue la trompe est droite, dans d'autres elle est contournée, dans d'autres encore elle a la forme de spirale. On voit aussi des cellules du corps protoplasmiques desquelles partent deux trompes vasculaires s'insérant sur un même vaisseau, ou bien deux trompes qui s'attachent à des vaisseaux différents. On peut observer ces faits dans toute l'écorce cérébrale, mais spécialement dans les

couches moyenne et profonde. La prolifération vasculaire est très marquée dans l'écorce cérébrale des déments paralytiques, et les vaisseaux sont rendus bien évidents par une coloration rouge rubis des corpuscules rouges, et rouge foncé des parois vasculaires. Les pieds des trompes vasculaires prennent divers aspects dans leur implantation sur les parois des vaisseaux. Quelques-uns présentent une forme lamellaire marquée; d'autres, en forme d'anse, embrassent les vaisseaux. Un fait digne de remarque, dans la démence paralytique, c'est la présence de nombreux vaisseaux véritablement assaillis sur les bords, par de riches files de cellules névrogliques, ayant chacune des pieds d'implantation sur les parois des vaisseaux. La caractéristique de ces éléments névrogliques, c'est qu'ils présentent leur corps cellulaire presque au même niveau, avec des pieds d'implantation doubles et même tripartis. Cela s'observe aussi bien dans la substance grise que dans la substance blanche corticale, et avec moins de fréquence à la périphérie de l'écorce. Les épanchements sanguins, qu'il nous est si souvent donné d'observer dans l'écorce cérébrale des paralytiques, concourent, eux aussi, à stimuler le développement des éléments névrogliques, en en hypertrophiant aussi le corps et les prolongements. En outre, les éléments névrogliques ont une tendance singulière à se disposer autour de ces épanchements, ce qui prouve la préexistence, dans l'écorce cérébrale, de cellules germinales, auxquelles — et spécialement aux éléments cellulaires en grande partie jeunes — les stimulus concourent à donner leur développement.

Rapports des cellules névrogliques avec les cellules nerveuses.

Avant que Cajal nous fit connaître son élégante et démonstrative méthode de coloration de la névroglie, un grand nombre d'observateurs avaient exposé les innombrables difficultés auxquelles on se heurtait pour établir la distinction entre les neurofibrilles et les prolongements de cellules névrogliques satellites de cellules nerveuses, quand ces prolongements névrogliques et les corps cellulaires respectifs étaient imprégnés avec la méthode de Bielskowski. Avec cette méthode, les prolongements des cellules névrogliques satellites se distinguaient difficilement des faisceaux de neurofibrilles endocellulaires. En effet, dans des préparations ainsi disposées, on voit souvent des cellules nerveuses embrassées par les prolongements de cellules névrogliques satellites. Dans

des cellules nerveuses avec neurofibrilles normales, l'origine et le cours des prolongements des cellules névrogliales satellites se distinguent facilement dans mes préparations, c'est-à-dire qu'ils ne se confondent pas avec les neurofibrilles, ce qu'on n'obtient ni clairement ni rapidement, lorsque, avec la méthode de Bielskowski, on imprègne des éléments nerveux pathologiques. Dans ce cas, les prolongements névrogliaux des cellules satellites apparaissent morphologiquement semblables aux faisceaux de neurofibrilles altérées, et ainsi la distinction est difficile. En effet, cette difficulté peut être démontrée dans des préparations faites avec la méthode de Bielskowski dans lesquelles les prolongements des cellules névrogliales s'entortillent autour de neurofibrilles altérées, les compénétrant et formant avec elles des enroulements complexes dans lesquels on ne parvient pas à distinguer où les différents prolongements névrogliaux vont finir, et dont on ne comprend pas exactement les rapports avec les cellules nerveuses névrogliales. Le défaut de clarté interprétative dans ces cas, provenant de l'emploi d'une méthode technique non spécifique, a disparu tout à coup après la découverte de la méthode aurique de Cajal. Cet auteur, dans son importante monographie, publiée dans les "*Trabajos del laboratorio de Investigaciones biológicas de Madrid*, 1913", rappelle de nouveau la nature névrogliale des cellules satellites et leur intime connexion avec le corps et avec les dendrites des neurones. Les cellules satellites sont en très petit nombre dans les cellules pyramidales, petites et moyennes, tandis qu'elles abondent plutôt dans les neurones plus gros. Un neurone peut posséder une ou deux cellules satellites névrogliales, et rarement trois. On peut observer les cellules satellites sur n'importe quel point du corps cellulaire et en correspondance de l'origine du prolongement apical des cellules nerveuses, de préférence, cependant, dans l'arc basal de la cellule. Le corps des cellules névrogliales satellites se présente généralement réduit, écrasé, pour mieux s'adapter au contour cellulaire, et les expansions variqueuses et épineuses se ramifient, formant des nids ou paniers en contact intime avec l'élément neuronal. Les expansions des cellules névrogliales satellites conservent les mêmes caractères que les expansions des autres astrocytes. Cajal croit que les premières sont plus délicates et plus courtes que les types ordinaires.

Dans la démence paralytique il ne nous a jamais été donné d'observer des inclusions granulaires (gliosomes), pas plus dans le corps que dans les expansions des cellules névrogliales, pour la simple raison que les cellules névrogliales ne laissent voir

aucun vide dans leur structure, ce qui est la caractéristique des formes spongieuses ou plasmiques, tandis que, dans un grand nombre d'éléments cellulaires satellites, on surprend fréquemment, dans le corps cellulaire même, des gliosomes et des différenciations fibrillaires, ces dernières se continuant dans les expansions plasmiques. Contrairement à ce qui a lieu, dans les états normaux, on observe encore, dans la démence paralytique, une hypertrophie bien manifeste du corps cellulaire et des expansions; celles-ci, dans quelques préparations, se portent aussi hors de la cellule nerveuse, formant, avec les expansions des cellules névrogliques voisines, de véritables plexus. Les éléments névrogliques satellites sont soumis à tous les processus dégénératifs de dissolution observés dans les autres astrocytes; ces processus de dissolution se rencontrent particulièrement dans les astrocytes basaux. Dans un grand nombre de préparations nous observons de grosses cellules névrogliques qui s'enroulent à la base des cellules nerveuses et émettent leurs expansions le long des prolongements apicaux. Les cellules névrogliques présentent leur corps gros, bien coloré, avec noyau arrondi, avec des expansions variqueuses et des détachements de grumeaux de l'axe principal. D'autres fois on surprend des cellules névrogliques satellites avec des rudiments d'expansions et dont le corps est seulement adhérent à la cellule nerveuse; dans quelques coupes, nous rencontrons un corps névroglique satellite et des grumeaux épars sur le plus grand prolongement neuronal. Dans quelques préparations, nous pouvons observer aussi ce qu'on appelle les satellites du tronc, dans lequel nous voyons un gros élément cellulaire névroglique adhérent, au moyen de son corps, au col de la cellule nerveuse, tandis que, des principaux prolongements, quelques-uns s'étendent sur le prolongement apical de la cellule nerveuse, et d'autres tournent en bas et hors de la base. Il ne manque point de neurones autour desquels les cellules névrogliques, en s'attachant à la base, forment avec leurs expansions sur le prolongement apical des neurones, des involucre en manière de corbeilles (paniers névrogliques). Ce fait, dans la paralysie progressive, a déjà été observé par Achúcarro.

Relativement à la signification physiologique des cellules satellites, Cajal croit que ces éléments constituent, avec les neurones respectifs, une espèce de symbiose, c'est-à-dire une association *mutualistique*, dont les deux associés retireraient des bénéfices trophiques et fonctionnels. Les lésions, les proliférations excessives, l'hypertrophie, la dégénérescence dissolutive des éléments satellites, en troublant l'harmonie ou l'équilibre entre les unités

associées, donneraient lieu à de graves troubles de la colonie, et les neurones, étant les éléments les plus susceptibles, tomberaient malades jusqu'à en mourir.

Pour résumer ce que nous avons exposé dans une analyse détaillée, qu'on trouvera dans le travail original, nous concluons comme il suit:

1° la méthode de Cajal est une aide précieuse pour l'étude et la localisation de la névroglie pathologique de l'écorce cérébrale dans la démence paralytique;

2° les astrocytes corticaux présentent, dans cette maladie, des altérations structurales se manifestant par la disparition de l'aspect spongieux et des gliosomes plasmatiques;

3° les principales altérations des astrocytes corticaux consistent dans l'hypertrophie, aussi bien du corps que des expansions névrogliales. Toutefois, cette hypertrophie n'est ni uniforme ni régulière, de sorte que les cellules, avec les prolongements, peuvent prendre une forme irrégulière, noueuse et contournée;

4° dans un grand nombre d'éléments névrogliaux, leurs expansions se montrent atrophiques et présentent une fragmentation terminale (*Klasmotodendrosis*); il en résulte ainsi des corps cellulaires irréguliers, atteints par un processus de dissolution (cellules amœboïdes);

5° dans la paralysie progressive, on voit avec évidence la prolifération des vaisseaux sanguins corticaux, en rapport avec l'abondante prolifération névrogliale, diversement exposée autour des vaisseaux;

6° les cellules névrogliales satellites s'observent de préférence en rapport avec les grosses cellules nerveuses pyramidales, autour desquelles elles s'entortillent diversement. Elles subissent les mêmes altérations que les astrocytes extra-pyramidaux.

EXPLICATION DE LA PLANCHE

FIG. 1. — Paralysie générale. Écorce cérébrale. Méthode aurique de Cajal. Plexus névroglial de la substance grise. Première circonvolution gauche.

FIG. 2. — Fragmentation étendue des expansions d'un groupe de cellules névrogliques. Première circonvolution centrale: écorce cérébrale.

- " 3. — Grosse cellule pyramidale avec astrocyte basal.
 - " 4. — Cellules satellites névrogliques entourant une grosse cellule pyramidale.
 - " 5. — Cellules satellites névrogliques avec astrocyte à l'origine de l'expansion radiale d'une grosse cellule pyramidale.
 - " 6. — Notable hypertrophie d'une cellule névroglique.
 - " 7. — Deux astrocytes en rapport avec un vaisseau sanguin, dont l'un en contact direct, l'autre au moyen de fibrilles d'implantation.
 - " 8. — Astrocyte hypertrophique de la substance blanche cérébrale avec pieds d'implantation vasculaires.
 - " 9. — Autre gros astrocyte de la substance blanche cérébrale avec fibrilles terminales s'entrecroisant sur un vaisseau sanguin.
-

Lav. E. Rossi.

Fig. III.

da nervo alla cellula cerebrale dei mammiferi paraffinici

Fig. II.

Fig. I.

Fig. V.

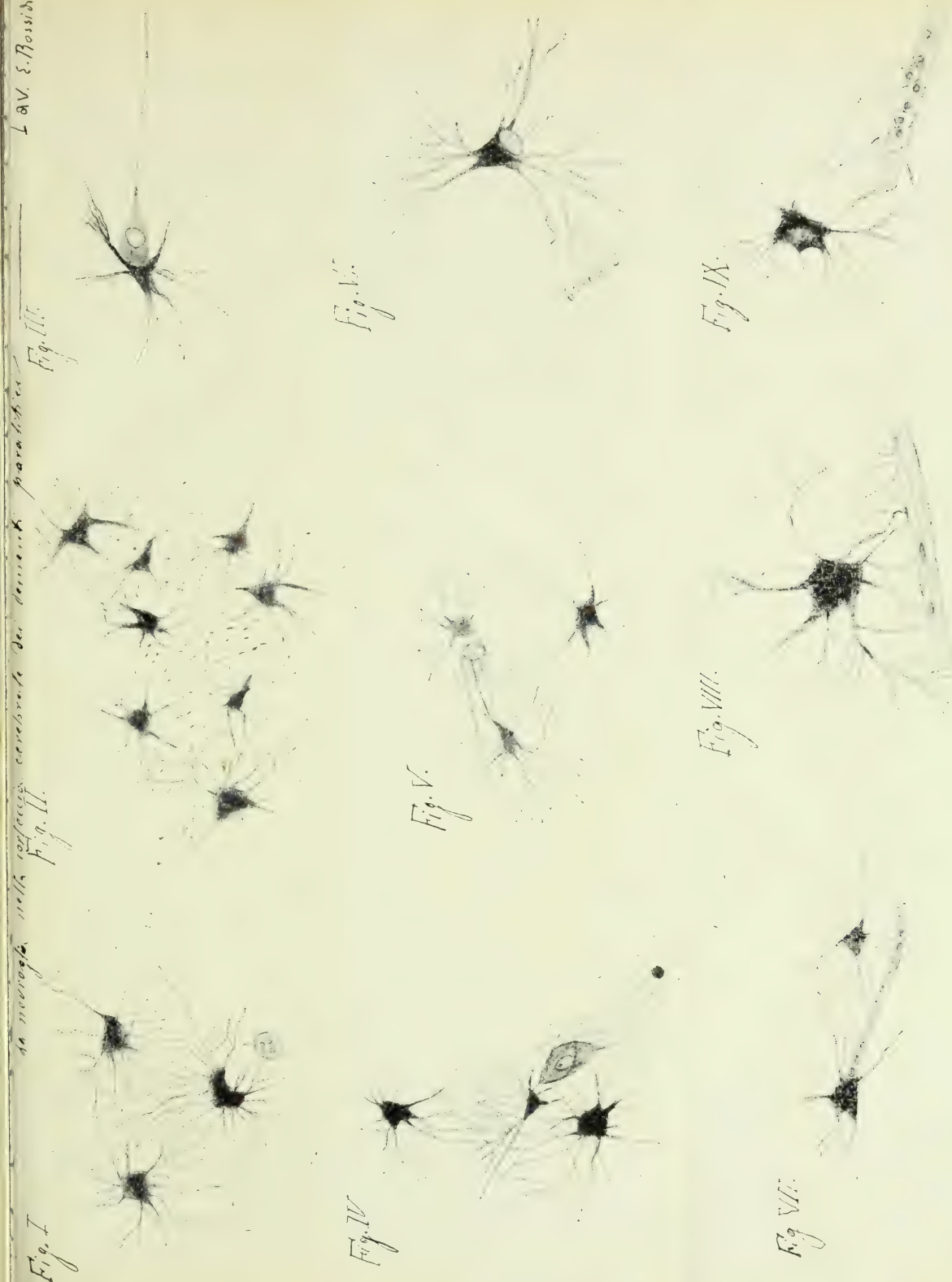
Fig. VI.

Fig. IV.

Fig. IX.

Fig. VIII.

Fig. VII.



"

"

"

"

"

"

"

Sur la fonction hormonique des ganglions lymphatiques (1).

RECHERCHES du Prof. P. MARFORI,

Directeur de l'Institut de Pharmacologie et de Thérapie de l'Université de Naples,

(RÉSUMÉ DE L'AUTEUR)

Aucun expérimentateur ne s'est occupé, jusqu'à présent, de rechercher quelle action biologique exercent les extraits de ganglions lymphatiques par rapport, spécialement, à l'hypothèse de leur fonction hormonique.

Les opinions exprimées par divers auteurs, touchant les actions hormoniques des *glandes lymphatiques*, n'ont par conséquent aucune base expérimentale qui puisse servir à établir la nature réelle de ces actions. Je n'ai point l'intention de discuter ici les arguments que l'on pourrait apporter pour appuyer ou pour combattre l'hypothèse de la fonction hormonique des ganglions lymphatiques, mais les rapports qui, comme l'ont démontré la pathologie et la clinique, existent entre les ganglions susdits et certains organes endocrins (capsules surrénales, thyroïdes, etc.) sont si importants qu'ils justifient la recherche expérimentale la plus large sur cette question, indépendamment de toute raison ou préconception théorique.

Dès 1867, Cl. Bernard avait exprimé l'opinion que les ganglions lymphatiques verseraient, dans le sang, des principes actifs spéciaux.

Neusser (2) serait d'avis que les glandes lymphatiques pro-

(1) *Atti della R. Accad. Med.-Chir. di Napoli*, ann. LXX, n. 1, 1916.

(2) v. NEUSSER (cité par Falta), *Le malattie delle ghiandole sanguigne*, Società ed. libraria milanese ed ital., p. 412.

duisent des hormones antagonistes de l'adrénaline. Suivant Eppinger et Hess (1), les hormones thymo-lymphatiques auraient pour fonction de stimuler les nerfs vagues et de dilater les vaisseaux sanguins. Castellino et Pende (2), dans leur récent et très intéressant Traité de "Pathologie du Sympathique", parlent d'*hormones lymphatiques autonomotropes*.

Crowe et Wislocki (3) ont trouvé que, chez les chiens avec insuffisance surrénale expérimentale de longue durée, il se produit une hypertrophie des ganglions lymphatiques mésentériques et rétropéritonéaux, ce qui fait penser à d'intimes rapports existant entre le système chromaffin et le système lymphatique. On sait, en outre, que dans l'*état lymphatique*, ce qui ressort surtout, c'est l'étroitesse des limites d'oscillation fonctionnelle du système chromaffin, lequel, par conséquent, peut facilement et rapidement s'épuiser, lorsqu'il est soumis à un effort fonctionnel inattendu et très grand.

Les résultats expérimentaux que je vais exposer brièvement, représentent la première partie de recherches que je me réserve de poursuivre successivement, soit au point de vue chimique, soit au point de vue pharmacologique et thérapeutique.

Les présentes recherches se rapportent essentiellement à l'action des extraits de ganglions lymphatiques sur le cœur, sur les vaisseaux et sur la pupille.

Pour la préparation des extraits, on employa spécialement les ganglions du mésentère de veaux, mais je dois dire immédiatement que les ganglions d'autres animaux (chevaux, brebis, agneaux, chiens, chats) ont tous la même action, bien qu'on puisse constater, entre les uns et les autres, quelque différence dans le degré d'activité des extraits.

J'ai observé que les extraits de ganglions d'animaux jeunes (veaux, chiens) sont doués de la plus grande activité, tandis que ceux d'animaux vieux sont peu actifs.

Préparation des extraits de ganglions lymphatiques.

Les ganglions étaient pris, d'ordinaire, du mésentère de veaux

(1) EPPINGER et HESS (cité par Biedl), *Innere Secretion*, Bd. I, S. 310.

(2) CASTELLINO et PENDE, *Patologia del simpatico*, Casa ed. dott. F. Vallardi, 1915.

(3) CROWE et WISLOCKI, *Il Policlinico* (Sezione pratica), p. 1487, 1915.

ou de bovins jeunes qui venaient d'être tués, et, après les avoir isolés des tissus environnants, on les réduisait en bouillie au moyen d'une machine à triturer. A la bouillie, on ajoutait un poids égal de solution physiologique et, après avoir bien agité le mélange dans un ballon de verre, on mettait le tout au bain-marie pendant une heure environ. Après refroidissement, on filtrait à travers de bon papier le plus rapidement possible, et le liquide filtré limpide, de couleur jaune-clair, était stérilisé en autoclave à 110° C pendant 20 minutes. On en assurait ainsi, indéfiniment, la parfaite conservation.

L'extrait, préparé de cette manière, contient les principes actifs de 1 gr. de ganglions lymphatiques frais dans 1 gr. de liquide.

Dans les premières recherches, craignant que la haute température ne pût altérer les principes actifs, je préparais les extraits avec de l'eau, contenant de la glycérine à 10 %, à basse température; mais ces extraits entraient rapidement en putréfaction. Ayant constaté, en outre, que, après l'action de la haute température, l'activité des extraits se maintenait inaltérée, j'adoptai la méthode qui a été décrite plus haut.

Action sur le système cardio-vasculaire.

A) *Recherches sur les grenouilles.* — Si, chez une grenouille dont le cœur a été préparé suivant la méthode de Engelmann (cœur mis à découvert et uni au levier, écrivant sur le cylindre, au moyen d'un petit crochet enfoncé dans la pointe), on injecte, dans le péritoine, une petite quantité d'extrait de ganglions lymphatiques ($\frac{1}{4}$ - $\frac{1}{3}$ de cm³), on observe, au bout de quelques minutes, un *ralentissement* des pulsations cardiaques qui peut arriver à la moitié, et même plus, des pulsations normales; en outre, on voit que la diastole devient plus ample et plus longue et la systole plus complète; le graphique montre souvent un plateau diastolique bien notable. Ces modifications de la fonction cardiaque durent un certain temps (environ 2 heures), puis le cœur reprend lentement son activité fonctionnelle normale, comme avant l'injection.

L'instillation, sur le cœur, de quelques gouttes de solution d'adrénaline à 1 pour 5 mille, atténue rapidement les effets déjà produits par l'injection de petites doses d'extrait de ganglions, c'est pourquoi on observe immédiatement une augmentation du nombre des pulsations cardiaques.

Chez les grenouilles atropinisées de manière à paralyser com-

plètement l'appareil inhibiteur (absence d'arrêt du cœur avec l'excitation électrique du sinus veineux), sans cependant léser l'activité fonctionnelle d'autres appareils nerveux et des muscles (il faut, en général, mgr. 0,25 de sulfate neutre d'atropine par injection péritonéale), l'injection d'extrait de ganglions produit les *mêmes modifications* (raréfaction des pulsations) que chez les grenouilles non atropinisées.

On doit conclure, par conséquent, que l'action bien nette, et énergique, que l'extrait de ganglions lymphatiques produit sur le cœur de grenouille est indépendante d'une action sur l'appareil inhibiteur du cœur.

Il ne s'agit donc pas d'une action vagotonique.

Nous verrons ensuite, en nous appuyant aussi sur d'autres recherches, comment cette action doit être interprétée.

B) *Recherches chez les chiens et chez les lapins.*

Technique. — Dans ces expériences, les chiens étaient chloralisés au moyen d'une injection de chloralose dans les veines (crurale), et, naturellement, on pratiquait la respiration artificielle. On sait que le chloralose laisse intègre l'activité fonctionnelle du cœur et des vaisseaux, comme le fait le curare. — La carotide était mise en communication avec le manomètre à mercure du kymographe Castagna (papier à développement continu). L'extrait de ganglions était injecté dans la veine crurale.

Ces conditions expérimentales permettent d'étudier en toute exactitude les modifications, même les plus petites et les plus délicates, de la fonction cardiaque et de la grande circulation.

Action sur la pression artérielle et sur les vaisseaux sanguins. — Les expériences sur l'action de l'extrait des ganglions lymphatiques, chez les chiens et chez les lapins, ont donné des résultats caractéristiques et constants. Pour une injection, dans la veine crurale, de 1 $\frac{1}{2}$ -3-5 cm³ d'extrait de ganglions, on observe *un abaissement de la pression artérielle* (carotide) plus ou moins notable, suivant la dose, et, en même temps, *une augmentation de la fréquence des pulsations cardiaques*, lesquelles deviennent aussi notablement plus petites.

Voici le résultat d'une expérience, prise parmi les nombreuses qui ont été exécutées.

Chien, du poids de kg. 4,200. — Chloralosé. — Respiration artificielle.
— Carotide en communication avec le manomètre. — Injection dans la veine
crurale. — *Nerfs cardiaques intègres.*

	Press. art. en mm. Hg.	Pulsations cardiaques en 10'
h. = 1,40 Normal	120	14
„ = 1,41 1 ^e injec. de 2 cm ³ extr. gangl. veine crurale		
„ = 1,42	66	20
„ = 1,50	128	11
2 ^e injection de 2 cm ³ extrait ganglions		
„ = 1,51	26	15
„ = 1,52	98	14
„ = 1,53	106	12
Injection d'1 goutte d'adrénaline 1 ‰ dans 3 cm ³ de solution physiologique veine crurale.		
„ = 1,54	200	6

De cette expérience il résulte, non seulement que l'injection d'une petite dose d'extrait de ganglions, dans les veines du chien, produit un très notable abaissement de la pression artérielle et une augmentation du nombre des pulsations cardiaques, mais qu'une successive injection intraveineuse d'adrénaline (une goutte de la solution 1 ‰) détermine l'action propre de cette substance, c'est-à-dire une forte augmentation de la pression artérielle et un grand ralentissement des pulsations cardiaques.

La durée des actions cardio-vasculaires produites par l'extrait de ganglions est variable, suivant la dose employée, et, avec des injections répétées à de courts intervalles, ces actions peuvent aussi se maintenir longuement; mais, pour une seule injection, elles ont un caractère transitoire nettement marqué. Ensuite la pression artérielle et le rythme cardiaque reviennent graduellement aux conditions primitives. Une nouvelle injection reproduit le même tableau et ainsi de suite.

Chien, du poids de 5 kg. — Chloralosé. — Respiration artificielle. — Carotide en connexion avec le manomètre à mercure. — Injections d'extrait de ganglions et d'adrénaline dans la veine crurale.

	Press. artér. en mm. Hg. (carotide)	Nombre des pulsations en 8''
h. = 2,10 Normal	132-136	26
„ = 2,11 Après inject. de 5 cm ³ extr. ganglions mésentériques de veau	90-92	33
„ = 2,24 Normal	130-138	21
„ = 2,25 Après inject. de 5 cm ³ extr. ganglions plus $\frac{1}{20}$ goutte adrénaline 1 $\frac{0}{00}$	54-58	28
„ = 2,30 Normal	116-118	21
„ = 2,31 Après inject. de 5 cm ³ extr. ganglions plus $\frac{1}{10}$ goutte adrénaline 1 $\frac{0}{00}$	82-84	28
„ = 2,35 Normal	110-116	19
„ = 2,36 Après inject. de 5 cm ³ extr. ganglions plus 1 goutte adrénaline 1 $\frac{0}{00}$	112-116	18

L'action de l'extrait de ganglions sur la pression artérielle et sur le nombre des pulsations cardiaques est donc diminuée par de très petites doses d'adrénaline et est neutralisée par des doses plus fortes injectées en même temps dans les veines.

L'action de l'adrénaline est atténuée ou annulée par des doses convenables d'extrait de ganglions.

Étant donnés, d'une part, l'antagonisme qui existe entre l'action de l'extrait de ganglions lymphatiques et celle de l'adrénaline sur la pression artérielle, et, de l'autre, l'indépendance de l'action de l'extrait de ganglions relativement aux vagues et aux dépresseurs, on peut raisonnablement penser que l'action de l'extrait s'exerce directement sur les vaisseaux sanguins *en les dilatant*.

La recherche suivante donne cependant la démonstration directe de l'action périphérique vasculaire de l'extrait de ganglions.

Chien, du poids de kg. 5,500. — On coupe transversalement la moelle épinière en correspondance des premières vertèbres dorsales. On isole l'artère

D'après l'ensemble des recherches rapportées plus haut, on peut regarder comme démontré, que l'extrait de ganglions lymphatiques agit en dilatant les vaisseaux sanguins par action directe sur les parois vasculaires, sur lesquelles l'extrait susdit exerce une action antagoniste, par sa nature et par son siège, à celle de l'adrénaline, c'est-à-dire que l'extrait de ganglions lymphatiques *diminue* le tonus des formations neuro-musculaires sur lesquelles l'adrénaline agit en les excitant (sympathique vasculaire, jonctions neuro-musculaires de Langley).

Action sur le cœur. — Moins facile est l'interprétation, sur la base des expériences que nous venons de décrire, du mécanisme d'action de l'extrait de ganglions sur le *rythme cardiaque*, mais les recherches instituées sur le cœur, après avoir écarté complètement toute influence de l'appareil inhibiteur, et celles qui ont été faites sur le cœur isolé de lapins permettent de donner une explication définitive des faits observés.

Si, à un chien, on injecte, sous la peau, une dose suffisante d'atropine, et qu'on lui sectionne ensuite les vagues au cou, on est certain que tout l'appareil inhibiteur, intra et extra-cardiaque, reste paralysé. Chez des chiens ainsi préparés, et dans les conditions expérimentales exposées plus haut, on a pu observer que l'injection d'extrait de ganglions dans les veines, en même temps qu'elle détermine l'abaissement habituel de la pression artérielle, ne provoque pas l'*accélération* des pulsations cardiaques, qu'on observe toujours chez les animaux (chiens, lapins) dont toute l'innervation cardiaque est intègre, mais produit, au contraire, un *ralentissement* des battements cardiaques.

A la suite de l'injection d'extrait de ganglions, on a donc un abaissement de la pression artérielle (de 102 à 72 mm. Hg.), tandis que les pulsations, au contraire, sont notablement diminuées (de 54 à 43 en 10").

Dans les expériences comme celle que nous avons indiquée plus haut, la *raréfaction* des pulsations cardiaques ne peut certainement pas dépendre d'une augmentation du tonus de l'appareil inhibiteur déjà précédemment paralysé. Il ne reste par conséquent qu'à admettre que le fait serait en rapport avec une action dépressive de l'extrait de ganglions sur l'appareil accélérateur (sympathique) du cœur, ou sur le muscle cardiaque. Mais cette dernière hypothèse, déjà très peu probable par elle-même, peut immédiatement se trouver exclue par le fait que cette action, au cas où elle existerait réellement, devrait être de nature paralysante, ce qui est

en contradiction avec toutes mes expériences, aussi bien chez les grenouilles que chez les mammifères.

Nous devons penser que l'extrait de ganglions lymphatiques exerce son action exclusivement sur le sympathique cardiaque (terminaisons accélérantes du sympathique ou appareils excitomoteurs), en déterminant une diminution de son tonus, et par conséquent de son activité fonctionnelle.

Cette conclusion est confirmée par les recherches sur le cœur isolé de lapin (méthode de Langendorff, appareil de Herlitzka).

L'action de l'extrait de ganglions sur le cœur isolé (lapin) est entravée ou supprimée par des doses convenables d'adrénaline, de même que, à son tour, la manifestation de l'action de l'adrénaline est empêchée par l'extrait de ganglions.

Ces expériences démontrent donc, elles aussi, l'antagonisme réciproque, sur le cœur, entre l'adrénaline et l'extrait de ganglions lymphatiques. On sait en effet que l'adrénaline accélère grandement les pulsations cardiaques, dans le cœur isolé, en vertu d'une action excitante sur les appareils accélérateurs intracardiaques.

Le fait, que, chez les animaux (lapins, chiens) intègres, l'hypotension provoquée par l'extrait de ganglions s'accompagne d'une accélération des pulsations cardiaques, doit être interprétée par le même mécanisme avec lequel s'explique la raréfaction des pulsations à la suite de l'injection d'adrénaline dans les mêmes conditions expérimentales. Dans ce dernier cas, la raréfaction des pulsations est en rapport avec l'augmentation de la pression artérielle par vaso-constriction; dans le cas de l'extrait de ganglions, l'accélération des pulsations est en rapport avec l'abaissement de la pression artérielle par vaso-dilatation et, en effet, court parallèlement avec celle-ci. Ce sont là des faits bien connus et sur lesquels il n'est pas nécessaire de s'arrêter plus longuement.

Action sur les vaisseaux coronaires. — Au point de vue théorique, l'action antagoniste de l'extrait de ganglions lymphatiques, par rapport à celle de l'adrénaline, sur les vaisseaux coronaires, a une importance toute particulière.

Les premières et plus importantes recherches sur l'action de l'adrénaline sur les vaisseaux coronaires sont dus, comme on le sait, à Langendorff (1), qui put démontrer sûrement l'action vasodilatatrice de l'adrénaline sur les vaisseaux coronaires isolés, bien

(1) LANGENDORFF, *Zentrbl. f. physiol.*, Bd. XXI, n. 17, 1908.

qu'il ne fût pas parvenu à résoudre la question avec les recherches dans les cœurs isolés et étudiés avec sa méthode. Maas (1) put établir que la raison anatomique du fait consiste en ce que, suivant ses recherches, dans le sympathique courent des fibres dilatatrices pour les artères coronaires, tandis que les fibres constrictrices courent dans le vague. Malgré quelque opinion contraire, mais nullement fondée, à mon sens (2), on admet généralement, maintenant, que l'adrénaline est vaso-dilatatrice pour les coronaires, ce qui, du reste, a été clairement confirmé aussi par des auteurs italiens, c'est-à-dire par Bonis (3) et par Susanna (4) (dans l'Institut dirigé par G. Galeotti).

J'ai étudié l'action de l'extrait de ganglions, aussi bien sur les coronaires isolées (en liquide Ringer oxygéné, suivant ma méthode), que sur les coronaires dans le cœur isolé de lapin (méthode de Langendorff).

Des expériences exécutées avec des anneaux de coronaire (gauche) de bœuf ont démontré que l'extrait de ganglion détermine une notable constriction, observable d'après le soulèvement du levier écrivant sur le cylindre. Dans un cas, on eut un soulèvement de 4 mm., pendant une durée de plus d'une heure. J'ai pu constater aussi que l'adrénaline empêche l'action constrictrice de l'extrait de ganglions.

Dans les recherches sur le *cœur isolé*, je pus observer à de nombreuses reprises que le nombre des gouttes de liquide de Ringer circulant qui tombent du cœur diminue notablement durant l'action de l'extrait de ganglions injecté à petites doses dans le cœur (quelques gouttes). Tandis que, dans une expérience, on comptait normalement 120 gouttes par minute, celles-ci, à la suite d'une injection de 5 gouttes d'extrait, se réduisirent à 76 par minute. Toutefois cette action sur les coronaires est très fugace dans les conditions expérimentales indiquées plus haut.

La cause de la vaso-constriction des coronaires déterminée par l'extrait de ganglions lymphatiques est indirecte, c'est-à-dire que celui-ci diminue le tonus du sympathique, qui, pour les coronaires, a une action vaso-dilatatrice, et ainsi prédomine l'action du vague, qui, comme on l'a dit, est de nature contraire. Et en effet la vaso-constriction des coronaires, dans les cœurs isolés, fait défaut, comme j'ai pu l'observer, si le cœur a été préalablement atropinisé.

(1) MAAS, *Pflüger's Arch. f. d. ges. Phys.*, Bd. LXXIV, S. 281, 1889.

(2) C. I. WIGGERS, *The American Journal of Physiol.*, XXIV, 1909.

(3) DE BONIS, *Arch. int. de Physiol.*, vol. VII, fasc. 2, 1908.

(4) SUSANNA V., *Il Tommasi*, anno V, n. 7, 1910.

Action sur la pupille.

Il existe un autre antagonisme entre l'action de l'extrait de ganglions lymphatiques et celle de l'adrénaline, c'est celui qu'on observe sur la pupille. L'œil de grenouille, énucléé et mis dans du sérum physiologique contenant quelques gouttes d'extrait de ganglions, montre, au bout de peu de temps, un notable rétrécissement de la pupille. De petites quantités d'adrénaline, aptes par elles-mêmes à dilater la pupille, ne produisent pas cet effet en présence d'extrait de ganglions; mais, avec des doses plus élevées d'adrénaline, on obtient la mydriase.

Les observations que l'on peut faire sur l'œil des lapins sont plus démonstratives. Quelques gouttes d'extrait de ganglions instillées dans le sac conjonctival de cet animal déterminent une *myose* qui peut atteindre un degré notable, de manière que la pupille peut se réduire d'un tiers, et même davantage.

L'extrait de ganglions instillé dans le sac conjonctival, en même temps que de l'adrénaline, à une dose capable de produire la mydriase à elle seule (mélange de 6 gouttes d'extrait de ganglions et de 2 gouttes d'adrénaline à 1 ‰), ne détermine pas cet effet sur la pupille. Cependant la pupille rendue myotique par l'extrait de ganglions se dilate sous l'instillation d'une dose élevée d'adrénaline (3-4 gouttes).

Si, après avoir obtenu la myose avec de l'extrait ganglionnaire, on instille, dans le même œil, trois gouttes d'une solution de sulfate d'atropine à 1 ‰, il ne se produit pas une *mydriase* aussi complète que celle qu'on a dans l'autre œil pour la même dose. L'atropine annule l'action myotique qui s'était manifestée à la suite de l'instillation de l'extrait ganglionnaire, mais elle ne détermine pas de mydriase comme dans l'œil normal.

Une méthode beaucoup plus sensible que les précédentes pour étudier l'action de substances myotiques ou mydriatiques à action périphérique, c'est celle — comme j'ai pu le voir avec l'assistance du distingué professeur oculiste Guglianetti — qui consiste à injecter les solutions dans la chambre intérieure de l'œil (lapin). Tandis que, pour obtenir la dilatation de la pupille avec de l'adrénaline, il faut *instiller* dans l'œil de lapin au moins 2-3 gouttes de solution à 1 ‰, il suffit d'une goutte d'une solution d'adrénaline à 1 pour 20 mille, injectée dans la chambre intérieure, pour déterminer une forte dilatation pupillaire. L'extrait de ganglions, à la dose de 1 goutte, injecté dans la chambre antérieure, produit au contraire une

très forte myose de la durée de 30 à 45 minutes. Je décrirai plus tard, d'une manière plus détaillée, la méthode ci-dessus mentionnée pour l'étude expérimentale de l'action des agents chimiques sur la pupille.

De ces recherches, on doit conclure que la myose produite par l'extrait de ganglions n'est pas due à une action excitante sur les extrémités de l'oculo-moteur commun dans l'iris, parce que, dans ce cas, l'atropine, qui paralyse ces extrémités, instillée dans l'œil rendu myotique par l'extrait de ganglions, devrait produire une mydriase, comme dans l'œil normal, tandis que cela n'a pas lieu. On doit admettre que l'extrait ganglionnaire abaisse le tonus du sympathique (dilatateur) qui innerve les fibres radiées de l'iris et que, de cette manière l'action du sphincter devenant prédominante, on a un rétrécissement de la pupille. L'adrénaline peut entraver ou faire disparaître cette myose provoquée par l'extrait ganglionnaire, et, à hautes doses, elle peut aussi déterminer une mydriase.

Il y a donc un antagonisme complet entre l'action de l'extrait ganglionnaire et celle de l'adrénaline sur l'iris, puisque l'extrait diminue le tonus du sympathique, tandis que l'adrénaline l'excite.

CONCLUSIONS

a) Les ganglions lymphatiques provenant de divers animaux contiennent un ou plusieurs principes actifs solubles à froid ou à chaud en solution physiologique. Les extraits de ganglions lymphatiques ne perdent pas leur activité spéciale avec l'ébullition et peuvent être stérilisés à 110° C. Par brièveté, je désignerai désormais l'extrait de ganglions lymphatiques sous le nom de *lymphogangline*.

b) Sur le cœur, la lymphogangline agit en déprimant le tonus de l'appareil sympathique, et, conséquemment, elle détermine, dans le cœur atropinisé (chiens) et dans le cœur isolé (méthode de Langendorff), un ralentissement des pulsations cardiaques. Au contraire, l'adrénaline excite le sympathique cardiaque et produit, dans les conditions expérimentales susdites, une augmentation du nombre des pulsations. La lymphogangline, comme aussi l'adrénaline, n'ont aucune influence sur le tonus de l'appareil inhibiteur.

c) Sur les *vaisseaux sanguins* (grande circulation), la lymphogangline agit en abaissant le tonus du sympathique et détermine une vaso-dilatation, tandis que l'adrénaline produit des effets absolument contraires. Dans le premier cas, on a une hypotension;

dans le second, une hypertension. Ces deux actions sont de courte durée, puis tout revient à l'état normal; mais les mêmes effets peuvent être reproduits avec une nouvelle injection des mêmes doses.

L'action sur les *coronaires* est vaso-constrictrice pour la lymphogangline et vaso-dilatatrice pour l'adrénaline.

d) Sur la *pupille*, la lymphogangline en diminuant le tonus du sympathique iridien, détermine une myose, par suite de la prédominance de la fonction de l'oculo-moteur commun. L'adrénaline, au contraire, produit une mydriase, par suite de l'excitation, du sympathique. Dans un cas, comme dans l'autre, l'appareil autonome n'est nullement intéressé directement.

e) Également dans la glycosurie provoquée par l'adrénaline (lapins), la lymphogangline exerce une action antagoniste, et, puisqu'il est admis que cette action dépend d'une excitation périphérique du sympathique, on devrait — conformément à ce que j'ai pu démontrer relativement au siège de toutes les autres actions de la lymphogangline — penser que cette dernière empêche la glycosurie d'origine adrénalinique en paralysant les extrémités du sympathique, dont l'excitation détermine la glycosurie.

f) La lymphogangline est le premier exemple d'un produit qui se montre parfaitement antagoniste, *comme siège et comme nature d'action*, avec l'adrénaline, ainsi qu'il résulte de mes expériences et comme il sera ultérieurement démontré par des recherches, déjà complètes, de mon aide, le Prof. Chistoni.

Relativement à cette action antagoniste, je désire rappeler l'attention du lecteur sur ces paroles de Biedl (1): "Insbesondere schien das Vorhandensein einer dem Adrenalin funktionnell-antagonistisch gegenüberstehenden Substanz im Organismus ein notwendiges theoretisches Postulat „.

g) Des actions antagonistes à celles de l'adrénaline et semblables à celle de la lymphogangline sur la pupille, sur le cœur, sur les vaisseaux sanguins, sur la glycosurie sont exercées aussi par la lymphe des vaisseaux efférents lymphatiques (pancréas Aselli) et par la lymphe du conduit thoracique (chiens).

Les recherches exposées plus haut viennent toutes appuyer l'hypothèse de la fonction hormonique des ganglions lymphatiques

(1) BIEDL, *Innere Secretion*, Bd. I, S. 22.

et en constituent une première base expérimentale. La lymphogangline appartiendrait au type des *hormones inhibitrices* des fonctions, c'est-à-dire des hormones qui épargnent l'énergie (1).

En résumé, on peut dire que les arguments qui peuvent être apportés, jusqu'à présent, en faveur de la nature hormonique du principe actif des ganglions lymphatiques sont les suivants:

1°) les connaissances que nous possédons relativement à la physiopathologie des ganglions lymphatiques, surtout dans leurs rapports avec la fonction des glandes endocrines;

2°) les propriétés biologiques spéciales de la lymphogangline et particulièrement la facile réversibilité de son action partout où elle se manifeste; caractère qui semble commun à toutes les hormones, bien qu'il ne leur soit pas spécifique;

3°) l'antagonisme bilatéral comme siège et comme nature d'action existant entre la lymphogangline et l'adrénaline, qui constitue, je crois, un caractère de grande importance en endocrinologie; parce que nous devons admettre que "*l'office principal et caractéristique des hormones est de maintenir, en vertu d'influences opposées, l'équilibre dans le tonus des fonctions auxquelles elles président* „; et il me semble que le meilleur moyen d'atteindre ce but réside dans un *antagonisme bilatéral* comme siège et comme nature d'action, tel qu'est celui qui existe entre la lymphogangline et l'adrénaline;

4°) enfin et surtout la démonstration de l'existence d'un principe actif — ayant la même action que celui des extraits de ganglions lymphatiques — dans la lymphe des conduits efférents et dans la lymphe du conduit thoracique. La présence de ce principe actif dans la lymphe provenant des ganglions lymphatiques indique que, élaboré dans les ganglions lymphatiques, il est versé, par la lymphe, dans le torrent circulatoire, pour remplir ensuite les fonctions biologiques auxquelles il est destiné.

(1) PENDE, *Endocrinologia*, Dott. F. Vallardi, p. 20, 1916.

*Action antagoniste
entre l'extrait de ganglions lymphatiques et l'adrénaline
sur les organes à fibres musculaires lisses* ⁽¹⁾.

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES du Prof. A. CHISTONI.

(Institut de Pharmacologie et de Thérapie de l'Université de Naples,
dirigé par le Prof. P. Marfori).

(RÉSUMÉ DE L'AUTEUR)

Le Prof. Marfori (2) a mis en évidence une action antagoniste bilatérale, comme siège et comme nature, entre le principe actif des ganglions lymphatiques et l'adrénaline. A ce principe actif l'auteur susdit a donné le nom de *lymphogangline*. Il a pu démontrer que, sur le cœur, la lymphogangline déprime le tonus de l'appareil sympathique, tandis que celui-ci, au contraire, est excité par l'adrénaline; sur les vaisseaux sanguins, elle détermine une vaso-dilatation par abaissement du tonus du sympathique, tandis que l'adrénaline produit des effets opposés; sur les artères coronaires, on observe au contraire le fait inverse, c'est-à-dire vaso-dilatation au moyen de l'adrénaline et vaso-constriction avec la lymphogangline; sur la pupille des yeux de grenouilles ou de mammifères, la lymphogangline produit une myose par diminution du tonus du sympathique, et l'adrénaline une mydriase par l'augmentation de ce dernier.

Il est désormais établi, par les recherches de nombreux expé-

(1) *Atti della R. Accad. Med.-Chir. di Napoli*, anno LXX, n. 2, p. 241, 1916.

(2) *Ibid.*, vol. LXX, 1916. — Voir aussi dans ce volume des *Arch. ital. de Biol.*, p. 113.

rimentateurs, que l'adrénaline détermine une action excitante élective sur le système nerveux sympathique, et que ses effets sont, par conséquent, en rapport direct avec la fonction inhibitrice ou accélératrice du sympathique sur les divers organes. Les organes à fibres musculaires lisses isolés, très sensibles à l'action de l'adrénaline, se prêtent très bien pour ces démonstrations.

Dans le but d'apporter une contribution à la question de l'antagonisme entre l'adrénaline et l'extrait de ganglions lymphatiques, j'ai cru utile d'entreprendre, sur des organes à fibres musculaires lisses isolés, des recherches comparatives entre les deux substances susdites.

La méthode de recherche que j'ai employée est la même que celle dont je me suis servi dans d'autres travaux (1). Elle consiste à isoler l'organe (ou une portion de celui-ci) que l'on veut soumettre à l'étude, à le plonger dans une solution, continuellement oxygénée, de Ringer ou de Locke à une température constante, en fixant une des extrémités de la préparation et en mettant l'autre en communication avec un levier écrivant sur un cylindre enfumé à mouvement de rotation très lent. J'ai préparé l'extrait de ganglions lymphatiques suivant la technique indiquée par le Prof. Marfori, en employant des ganglions mésentériques, inguinaux, bronchiaux, cervicaux de veau, de bœuf, de cheval, de chien, de chat et d'homme. Je dis immédiatement que l'action de chacun de ces différents extraits s'est montrée toujours égale, bien que d'intensité diverse, c'est-à-dire très actifs les extraits de ganglions lymphatiques de sujets jeunes, moins actifs, au contraire, ceux d'individus vieux. L'adrénaline employée a été l'adrénaline naturelle mise dans le commerce par la Maison Parke-Davis sous forme de chlorhydrate en solution à 1:1000. Les recherches ont été faites sur divers organes à fibres musculaires, et pour mieux préciser, sur: l'œsophage de crapaud, de poussin; l'intestin de chien, de lapin, de chat; l'utérus de cobaye, de chienne, de chatte, de lapine; l'artère aorte, carotide et coronaire de veau, c'est-à-dire autant d'organes sur lesquels l'action de l'adrénaline est désormais parfaitement établie.

De l'ensemble des résultats obtenus avec les expériences qui ont été faites jusqu'à présent, il ressort que, dans l'extrait de

(1) CRISTONI, *Arch. di Farm. speriment. e Scienze affini*, XIV, 1912; *Giorn. intern. delle Scienze Mediche*, anno XXXVI, 1914.

ganglions lymphatiques provenant de diverses régions du corps de divers animaux, est contenue une substance qui agit d'une manière diamétralement opposée à celle de l'adrénaline. En effet, tandis que cette dernière a une action inhibitrice sur les préparations musculaires d'œsophage de crapaud, de poussin; d'intestin grêle de chien, de chat, de lapin; d'utérus vierge ou gravide de cobaye, de chienne, de chatte; d'artères coronaires de veau, la lymphogangline, au contraire, a une action excitante sur ces organes; et, d'autre part, tandis que l'adrénaline excite l'utérus de lapine et les anneaux de l'artère aorte ou carotide, l'extrait de ganglions lymphatiques provoque une action inhibitrice sur ces préparations musculaires.

L'action de la lymphogangline se manifeste sur le système nerveux et non sur la fibre musculaire lisse, de manière que les recherches exécutées sur divers organes isolés à musculature lisse viennent confirmer toujours davantage l'assertion du Prof. Marfori, à savoir, que les ganglions lymphatiques sécrètent une substance, probablement une hormone, à action *antagoniste bilatérale, comme siège et comme nature*, à celle de la sécrétion des capsules sur-rénales.

*L'emploi de la poudre bleue de tournesol
dans l'étude topographique
des sudations locales de la peau (1).*

RECHERCHES du Prof. C. NEGRO,

Directeur de l'Institut de Neuropathologie de l'Université de Turin.

Dans la séance du 3 juin 1915 de la Société de Neurologie de Paris, Jumentié communiqua les résultats obtenus avec l'emploi du papier de tournesol dans l'étude topographique des sudations locales cutanées, dans des cas de lésion, soit des nerfs, soit de la moelle épinière.

Une feuille de ce papier, appliqué sur la peau de la région à examiner, fournit, en s'imbibant des gouttes de sueur, un schéma topographique qui sert à compléter les observations tracées pour les troubles sensitifs et moteurs.

L'auteur, dans une lésion grave du nerf sciatique, avec anesthésie locale et dessèchement de la peau, constata que le papier de tournesol, mis en contact avec la face interne du pied, s'imbibait exclusivement en correspondance de la petite zone du pied innervée par le nerf crural, c'est-à-dire dans la région où la sensibilité était restée intègre.

Il obtint un résultat également démonstratif dans un cas de sudation de la face, chez un soldat qui présentait une lésion unilatérale de la moelle cervicale.

Jumentié déclara loyalement, dans son rapport, qu'il n'avait point la prétention d'indiquer un nouveau procédé pour l'enregistrement graphique des altérations sudorales de la peau dans les lésions nerveuses, attendu qu'il était résulté pour lui, alors qu'il avait déjà achevé son travail, que, dans un mémoire antérieur,

(1) *Giorn. della R. Accad. di Medicina di Torino*, 1916, n. 3-4.

sur la section totale de nerfs périphériques. H. Claude et Stephen Chauvet avaient préconisé l'emploi du papier de tournesol pour décalquer les troubles de la sudation; toutefois il ne mentionna point — certainement pour l'unique raison qu'il n'en avait point eu connaissance — une communication que j'avais faite à l'Académie de Médecine de Turin en 1903 sur la même question.

Ce n'est point pour soulever une question de priorité — à laquelle, pour mon compte, je n'attribue qu'une importance bien légère et même absolument négligeable — que je me permets d'entrer en cause à propos de la méthode employée par Jumentié, mais dans l'unique but, assurément plus utile, de signaler les avantages que présente, sur le procédé de mon distingué Collègue français, celui que j'ai imaginé, il y a déjà nombre d'années, pour déterminer la topographie des aires de sudation de la peau dans les lésions des nerfs périphériques.

La nécessité de me procurer un révélateur de facile application sur la peau, d'action rapide, et en même temps précis, pour l'exacte localisation des zones cutanées de sudation, s'imposa à moi, à la suite de la lecture d'un travail intéressant d'un autre auteur français. Straus.

Cet auteur observa que, chez des individus affectés de paralysie faciale périphérique, lorsqu'on injecte, par voie sous-cutanée, dans une région médiane du corps (par exemple, en correspondance du sternum, ou de la ligne apophysaire dorsale), de 1 cgr. à 1 cgr. $\frac{1}{2}$, soit de chlorhydrate, soit de nitrate de pilocarpine, la consécutive sudation générale de la peau (associée à sialorrhée) apparaît dans la moitié du visage correspondant à la paralysie des muscles mimiques, avec un retard plus ou moins long et avec une plus ou moins grande abondance, comparativement au côté sain de la face, suivant le degré du trouble de la motilité: et, de cette constatation, il tirait la conclusion que les névrites de la 7^e paire cérébrale, qui contient, comme la plupart des autres nerfs périphériques, des fibres nerveuses sympathiques sudorales, exercent une certaine action inhibitrice sur l'activité fonctionnelle de ces dernières.

Or, en reprenant les recherches de Straus, dont, en ligne générale, j'ai pu confirmer les résultats, je ne tardai pas à constater que, dans beaucoup de cas, il n'est pas très facile d'apprécier exactement, à la simple inspection, les différences de degré de la sudation dans les deux moitiés de la face et d'y évaluer comparativement le temps d'apparition des gouttes de sueur sur la superficie cutanée.

Je songeai alors à choisir, comme indicateur, le tournesol réduit en très fine poudre, avec laquelle je recouvrais, au moyen d'une houppette ordinaire de toilette, le visage du sujet en examen, avant de lui injecter, comme l'avait fait Straus, la pilocarpine sous la peau de la région sternale médiane ou de la ligne apophysaire dorsale.

Ce procédé révélateur ne me donna cependant pas des résultats très satisfaisants. En effet la réaction de la sueur étant le plus souvent neutre, la couleur bleue de la poudre de tournesol imprégnée de sueur, chez les sujets examinés, ne présentait généralement aucun changement, et les aires de sudation se montraient seulement un peu humectées, mais pas aussi clairement définies que je l'aurais désiré.

Je recourus alors à un expédient. Je fis un mélange de poudre de tournesol bleue et de poudre d'acide tartarique, et, après de nombreux essais, je vis que la proportion qui me donnait le meilleur résultat était celle d'une partie d'acide tartarique sur trois parties de tournesol.

Au contact des gouttes de sueur, l'acide tartarique, très soluble, détermine rapidement une coloration rouge de la poudre de tournesol avec laquelle il se trouve soigneusement mélangé; c'est pourquoi les zones de sudation de la peau se dessinent avec des confins bien délimités, de couleur rouge, tranchant très nettement sur le fond bleu des zones limitrophes, dans lesquelles la sudation ne s'est point effectuée, ou est en retard.

J'ai donné la préférence à l'acide tartarique comme composant de la poudre indicatrice, avant tout parce qu'il n'est pas très hygroscopique, en second lieu parce que, dans la proportion où il se trouve dans le mélange avec le tournesol, il n'exerce qu'une action irritante très faible, et par conséquent négligeable, sur la peau du sujet.

Le mélange que j'ai employé comme révélateur des aires cutanées de sudation possède — il est facile de le comprendre — un notable avantage sur le papier de tournesol employé par Jumentié. Ce papier, en effet, ne peut s'adapter avec l'adhésion nécessaire sur une surface cutanée qui n'est pas parfaitement plane, comme par exemple celle du visage, de la face palmaire et dorsale de la main, des espaces interdigitaux, de la plante des pieds, etc., tandis que la poudre de tournesol et d'acide tartarique se distribue uniformément sur la peau, en y adhérant, quelle que soit l'irrégularité géométrique de sa surface; en outre, le mélange que j'ai employé — en vertu de l'action que l'acide tartarique, en

se dissolvant rapidement au contact des gouttes de sueur, exerce sur la coloration de la poudre de tournesol, qu'il arrose — est capable de mettre vite en grande évidence les zones cutanées en sudation, et par conséquent de les différencier nettement des zones dans lesquelles la sudation fait défaut.

En me servant du révélateur décrit ci-dessus, j'ai fait, il y a plusieurs années, des recherches (que j'ai d'ailleurs reprises récemment) tendant à déterminer les rapports de concomitance anatomo-topographique qu'ont les fibres sympathiques sudorales avec quelques troncs nerveux périphériques, et je suis parvenu à établir que ces fibres accompagnent avec grande prévalence les nerfs sensitifs.

Je me propose de faire, de ces recherches, l'objet d'une prochaine communication.

J'estime donc — m'appuyant en cela sur les expériences comparatives que j'ai faites dans de nombreux cas de lésions déterminées par des blessures de troncs nerveux périphériques reçues pendant la guerre — que ma méthode est préférable, au point de vue pratique, à celle qui a été récemment employée par Jumentié, pour la détermination topographique des aires cutanées sudorales.

J'ajoute que, pour provoquer la sudation, je me suis servi, sur l'exemple de Straus, d'injections sous-cutanées de pilocarpine (de 1 cgr. à 1 cgr. $\frac{1}{2}$) pratiquées sur le dos, en correspondance de la ligne apophysaire de la colonne vertébrale.

*Nouvelle méthode d'examen comparé
de la sensibilité tactile
de zones cutanées symétriques ou limitrophes
(" diaesthésie „) (1)*

par le Dr F. NEGRO, Sous-lieutenant médecin,
Hôpital de Camp 067 — IV^e Armée.

Il n'est pas rare que les résultats de l'examen comparatif de la sensibilité tactile — par exemple, dans des cas de syndrome de Brown-Séquard — restent imprécis, quand la différence de cette sensibilité dans les deux moitiés du corps est minime, et par conséquent difficile à graduer avec les méthodes d'investigation ordinairement employées en clinique neuropathologique (glissement sur la peau d'un tampon de coton, contact avec la pointe d'un crayon, détermination des cercles tactiles avec le compas de Weber-Sienkevicz).

Pour mieux préciser ces différences, je recourus à un procédé expérimental particulier, basé sur les considérations suivantes.

En conditions physiologiques, la sensibilité tactile cutanée, dans des parties symétriques du corps, se montre identique, ou presque identique, quand nous nous servons, pour l'exploration, de stimulus mécaniques ou électriques de la même intensité. Si nous interposons, des deux côtés, entre la superficie de peau à explorer et le stimulus, une mince couche de papier ou d'étoffe qui ait la même épaisseur et qui soit uniformément adhérente, le stimulus tactile, d'intensité égale au stimulus précédent, provoquera une sensation de contact affaibli à un égal degré des deux côtés.

En répétant la même expérience sur un malade chez lequel deux aires symétriques de peau présentent une minime différence de sensibilité tactile, qu'on ne puisse graduer exactement avec les

(1) *Giorn. della R. Accad. di Med. di Torino*, 1917, n. 6-7-8-9.

processus ordinaires d'exploration, la légère couche de papier ou d'étoffe interposée sur ces deux aires cutanées, à droite et à gauche, rendra plus manifeste la différence de sensibilité tactile entre le côté malade et le côté sain.

D'après cette considération, basée sur des faits positifs, j'ai entrepris de nombreux essais dans des cas pathologiques (hémihypoesthésie de nature névrosique, lésions motrices et sensitives d'origine corticale, consécutives à des blessures du crâne reçues durant la guerre, névrites, etc.), et ces essais m'ont donné des résultats qui confirment l'importance pratique du nouveau procédé d'exploration de la sensibilité cutanée comparée chez les malades.

J'ai cherché ensuite à perfectionner la méthode d'examen, afin de la rendre aussi pratique que possible, et je juge qu'il n'est pas inopportun de rapporter brièvement les tentatives que j'ai faites dans cette direction. Dans les premières expériences, j'ai recouru à l'application directe, sur les aires cutanées explorées, d'une mince feuille de papier vélin maintenue adhérente à la peau au moyen de collodion élastique, étendu sur les quatre côtés du papier appliqué sur la peau. Bien que j'aie obtenu, avec cette méthode, des résultats très satisfaisants, j'ai pu toutefois constater un inconvénient, à savoir que la surface inférieure de la feuille de papier n'adhérait pas toujours d'une manière uniforme sur la peau, dans les régions du corps à superficie convexe ou concave, comme, par exemple, sur les membres, respectivement dans le pli de l'aîne, dans les creux axillaire et poplité, etc.

Dans une seconde série de recherches, je me suis servi de papier buvard très mince imprégné d'eau, pour en faciliter et en rendre uniforme l'adhérence à la superficie cutanée. Avec cette nouvelle modalité, je n'ai pas obtenu de meilleurs résultats, parce que l'examen de la sensibilité devant être prolongé et répété dans une même séance, la rapide évaporation du liquide avait pour effet un froncement du papier et, conséquemment, une irrégularité dans l'adhérence des divers points sur la superficie cutanée.

J'ai obtenu, au contraire, des résultats incomparablement meilleurs en remédiant aux inconvénients susdits avec l'application, au moyen d'un large pinceau, sur les respectives superficies cutanées symétriques, une légère couche de collodion élastique, pas trop dense.

M'étant convaincu de la préférence qu'on doit accorder à cette dernière modalité, j'ai pris en examen une série de cas cliniques venus en observation dans l'hôpital de camp 067 de la IV^e Armée (Asolo), où je suis assistant.

Dans cette note préliminaire je ne rapporterai que deux cas, dans lesquels le procédé de l'exploration de la sensibilité cutanée, indiqué ci-dessus, me donna des résultats très concluants sur son utilité pratique.

I^{er} CAS. — Soldat C., du 3^e régiment alpin, blessé à la région pariétale droite du crâne par un éclat de grenade, avec destruction, sur une extension de 4 cm², de la boîte osseuse, sans pénétration de fragments dans la substance cérébrale. Hématome cystique subdural; palpable le pouls cérébral. Monoplégie du membre inférieur de gauche avec légère contracture; accentuation des réflexes profonds avec réaction distincte à la percussion mécanique de la rotule (réflexe rotulien médian de C. Negro); Babinski, aussi bien dans l'exploration avec la méthode ordinaire qu'avec les excitations électro-faradiques faites sur la peau de la plante du pied gauche; troubles de la sensibilité et du sens musculaire dans les parties distales du membre inférieur gauche; hypoesthésie tactile légère de la peau de ce même membre inférieur, avec ligne de démarcation, pas très nette, située un peu au-dessus de l'arcade de Popart.

La faible manifestation des troubles de sensibilité tactile, l'altération plus marquée du sens musculaire, l'absence d'altérations de la sensibilité sensoriale à gauche, l'augmentation des réflexes profonds, la présence du phénomène de Babinski, en même temps qu'elles contribuaient à exclure la nature purement neurosique de la syndrome morbide, tendaient à établir la diagnose de lésion anatomique corticale du centre moteur du membre inférieur gauche (syndrome corticale de Dejerine).

Pour ce malade, chez lequel, comme je l'ai dit, les troubles de sensibilité tactile segmentaire du membre inférieur pouvaient, à un examen superficiel et précipité, paraître contestables, j'ai employé le procédé, décrit plus haut, d'interposition de la couche de collodion, pour l'examen comparatif de la sensibilité dans les deux membres inférieurs, et j'ai pu me convaincre que la différence de sensibilité des deux côtés se manifestait très nettement, et que la ligne de démarcation de l'arcade de Popart, qu'on ne pouvait définir clairement avec les méthodes ordinaires d'examen de la sensibilité, apparaissait au contraire avec une indiscutable évidence.

II^e CAS. — Soldat N., du 72^e d'infanterie; blessure causée par un projectile qui avait glissé sur l'épitrachlée gauche, au mois d'octobre 1916. Examen le 1^{er} juin 1917. Le blessé fut soumis, d'une

manière réitérée, à des cures électriques pour paralysie dans le territoire du nerf cubital gauche. Actuellement on rencontre une parésie très marquée du muscle cubital antérieur, des muscles de l'éminence hypothénar et du petit adducteur du pouce (distinctement observable d'après le signe de Froment), des muscles interosseux et lombricaux. Main de singe et disposition en griffes. Atrophie des muscles parétiques. L'examen électrique a démontré une notable diminution de l'excitabilité, aux courants faradiques, du nerf cubital gauche et des muscles qu'il innerve; une diminution marquée de l'excitabilité au courant continu du nerf cubital et des muscles dépendants. L'excitation directe, avec le courant continu, des muscles de l'éminence hypothénar et du 1^{er} interosseux provoque des contractions lentes: absence d'inversion de la formule de contraction (*réaction électrique dégénérative partielle*).

De la feuille clinique, rédigée dans un hôpital de camp. où le malade fut soigné pendant deux mois, et des observations cliniques dans un hôpital militaire de réserve où il fut successivement placé, il résulte que les troubles moteurs dans le territoire d'innervation du nerf cubital gauche étaient associés à des troubles évidents de sensibilité tactile thermique et dolorifique, avec distribution classique. L'examen de la sensibilité pratiquée actuellement avec les moyens ordinaires de recherche donna un résultat incertain; avec la méthode de l'interposition de la couche de collodion sur la peau, apparut au contraire très évidente l'actuelle persistance d'hypoesthésie, avec une nette limite de démarcation radiculaire dans le territoire d'innervation cubitale.

Le procédé que j'ai employé est pratiquement applicable spécialement dans la détermination des troubles de sensibilité tactile; il m'a fourni des résultats encourageants, que des recherches ultérieures pourront, je l'espère, confirmer aussi pour ce qui regarde les sensibilités électrique, dolorifique et thermique.

Pour désigner le procédé susdit d'examen de la sensibilité, je me permets de proposer le nom de *diaesthésie*.

Influence de quelques substances organiques sur le développement des plantes (1).

NOTE II^e du Prof. G. CIAMICIAN et du D^r C. RAVENNA.

(Institut de Chimie générale de l'Université de Bologne,
dirigé par le Prof. G. Ciamician).

Dans notre première Note sur cette question (2), nous avons décrit quelques expériences faites pour mettre en évidence l'influence qu'exercent quelques substances organiques sur le développement des petites plantes, spécialement des haricots, ayant germé et poussé sur du coton hydrophile. Les expériences faites alors s'étaient limitées au nitrile mandélique, comparativement à l'acide cyanhydrique et à l'amygdaline, et à quelques alcaloïdes: avant tout, la nicotine, et, en outre, la morphine, la strychnine et la caféine. Les meilleurs résultats furent obtenus avec le nitrile mandélique et avec la nicotine; d'ailleurs, ces expériences ne furent pas non plus décisives, attendu que les cultivations furent tronquées avant que les petites plantes eussent atteint la maturité, parce que nous voulions, en temps voulu, examiner leur contenu, en relation avec les substances administrées. Il semblait donc nécessaire de répéter les essais avec ces substances et de les étendre à un grand nombre d'autres, pour voir les différences dans le mode de se comporter que les petites plantes de haricots présentaient, suivant les diverses interventions chimiques. Il était également opportun de ne pas limiter les expériences aux haricots seulement, mais de les étendre à d'autres plantes. A ce propos, nous voulons dire immé-

(1) *Rend. della R. Accad. dei Lincei*, vol. XVII, série 5, p. 38-42, 1918.

(2) *Arch. ital. de Biol.*, t. LXVII, p. 313.

diatement que les haricots, et surtout les haricots ordinaires, à graines bariolées en rouge, se montrèrent, parmi les plantes que nous avons examinées, les plus propices à ces expériences; le maïs, les betteraves et le tabac sont, à parité de conditions, beaucoup moins sensibles aux substances que nous avons expérimentées; les lupins, alors même qu'ils en ressentaient l'action, ne modifièrent jamais leur aspect extérieur.

Les substances expérimentées, outre le nitrile mandélique déjà cité, les alcools benzylique et salicylique (saligénine), les acides benzoïque et salicylique à l'état de sels potassiques, la vanilline, l'eugénol et le tannin, les acides amidés alanine et asparagine, l'acide urique et la xanthine à l'état de sels potassiques en comparaison avec la caféine, la pyridine et la pipéridine en comparaison avec la nicotine, déjà citée, puis la quinine, la strychnine et la morphine. Pour les essais de germination, nous avons employé, en outre, la cocaïne, l'atropine et aussi l'essence de moutarde.

Les essais de germination furent exécutés en plaçant, dans des plateaux en fer zingué, les graines sur le coton, en les couvrant avec du papier à filtre et en les arrosant avec les solutions respectives à 1 pour mille. Le nitrile mandélique, l'eugénol et l'essence de moutarde empêchent absolument la germination des graines de haricots; les autres substances examinées se montrèrent, au contraire, non toxiques pour les graines en germination, et, avec quelques-unes d'entre elles, on eut même une anticipation plus ou moins marquée, comparativement aux graines arrosées avec de l'eau. Cette anticipation s'observa spécialement avec l'alanine et avec la strychnine, puis, à un degré moindre, avec la cocaïne, l'atropine, la quinine et la morphine. Avec la nicotine (1) et la caféine, il n'y eut qu'une partie des graines qui germa; elles se comportèrent de la même manière, mais à un degré plus accentué encore, avec l'alcool benzylique, avec le benzoate et avec le salicylate potassique. La vanilline, le tannin, et de même aussi l'asparagine, se montrèrent indifférents, c'est-à-dire que la germination ne fut ni empêchée ni anticipée, comparativement aux graines témoins.

L'action antithétique entre le nitrile mandélique et la strychnine, déjà observée l'année dernière, put être confirmée ultérieurement,

(1) L'année dernière, en exécutant l'essai avec la nicotine, dans un plateau en verre, on observa qu'aucune graine ne put germer, contrairement à ce qui a lieu avec les plateaux zingués. Nous avons pu démontrer que le zinc exerce une action antitoxique aussi bien sur la nicotine que sur d'autres substances.

car, en arrosant les graines de haricots et spécialement celles de lupins simultanément avec les deux substances, quelques-unes germèrent, et précisément 3 pour cent des haricots et 26 pour cent des lupins. Cette action antithétique se manifesta aussi ultérieurement sur les petites plantes déjà développées.

Pour étudier l'influence des diverses substances sur les petites plantes germées, on commença à administrer les solutions respectives à 1 pour mille au bout de quelques jours, alors qu'elles avaient déjà atteint un développement adéquat, comme on l'avait fait l'année dernière. Nous avons observé que les petites plantes qui vivaient dans les plateaux de fer zingué supportaient mieux les substances toxiques que celles qui croissaient dans des plateaux de verre. Nous avons voulu établir si le zinc avait une influence, et le résultat fut positif. En faisant usage des plateaux de verre et en ajoutant, à la solution employée, 1 pour mille de sulfate de zinc, on eut, avec le nitrile mandélique et avec la nicotine, une résistance plus grande des plantes envers le poison.

En dehors du nitrile mandélique, les autres substances aromatiques employées n'exercent pas une influence spécifique sur les petites plantes de haricots, en ce sens qu'ils en modifient l'aspect extérieur. Le nitrile, au contraire, produisit les caractéristiques variations dans la forme et dans la couleur plus foncée des feuilles, telles qu'elles ont déjà été observées et décrites l'année dernière. D'autre part, cette fois, nous avons pu constater que, dans le développement ultérieur des petites plantes, ces caractères vont en disparaissant, de manière qu'elles tendent à prendre l'aspect normal, qu'elles retrouvent avec la maturité.

La *saligénine* produit d'abord un ralentissement de développement et une couleur plus foncée dans les feuilles; mais ensuite la plante prend l'aspect normal.

Avec l'*alcool benzilique*, au contraire, on observe dans les haricots, et surtout dans les lupins, des signes de souffrance, qui, d'ailleurs, n'empêchent pas le développement ultérieur.

Les petites plantes se comportent d'une manière analogue avec les sels potassiques des acides *benzoïque* et *salicylique*, manifestant d'abord quelque souffrance, qui, d'ailleurs, put être surmontée en alternant le traitement avec la solution nutritive.

L'*eugénol* se montra nettement nuisible, dans ce sens qu'il attaqua la partie basale de la tige et les racines; peu de plantes purent être maintenues vivantes pendant quelque temps.

La *vanilline*, au contraire, n'exerce aucune influence nuisible;

les petites plantes se développèrent normalement. Il en fut de même aussi avec le *tannin*.

Les acides amidés *alanine* et *asparagine*, comme on devait s'y attendre, agissent favorablement; avec l'*asparagine*, on observe d'abord une couleur plus foncée des feuilles.

Les résultats les plus intéressants furent d'ailleurs obtenus avec les *alcaloïdes*, et surtout avec la *nicotine*, en expérimentant sur les haricots avec les solutions des tartrates respectifs à 1 pour mille. On peut dire que tous les alcaloïdes végétaux proprement dits, examinés jusqu'à présent, exercent une action vénéneuse sur les petites plantes de haricots, tandis que la *pyridine* et la *pipéridine*, au contraire, produisent seulement une couleur plus foncée des feuilles, mais avec un accroissement normal et un développement luxuriant. Très intéressante, à ce propos, est la comparaison de la *caféine* avec la *xanthine* et l'*acide urique*. La première est, pour les petites plantes de haricots, un poison manifeste, tandis que la xanthine et également l'acide urique, employés sous forme de sels potassiques, déterminent un développement riche et normal, sans aucune souffrance. Ce fait apparaît très remarquable quand on pense que la caféine est la triméthylxanthine; la présence de méthyle peut donc déterminer, dans les plantes également, une intense action physiologique dont le composé fondamental est totalement dépourvu. Et tandis que, jusqu'à présent, ceux qui considèrent les alcaloïdes comme des inutilités organiques excrémentitielles pensaient que les groupes méthyliques, que l'on rencontre si souvent dans les produits végétaux, devaient être considérés comme un moyen de protection contre les groupes trop réactifs, comme les oxhydriles ou les imines, ces expériences, au contraire, démontreraient justement l'opposé. La poursuite ultérieure de ces études, afin de comparer l'action, sur les petites plantes de haricots, des plus importants composés organiques fondamentaux avec celle de leurs dérivés alchiliques, apparaît donc pleine de promesses.

Parmi les alcaloïdes expérimentés, le moins vénéneux pour les petites plantes de haricots est la *morphine*, qui détermine des phénomènes toxiques peu remarquables; viennent ensuite la *quinine*, qui fait faner la base de la tige, par suite de quoi les petites plantes se plient et meurent, et puis la *strychnine*, qui, d'abord, exerce une action favorable, mais ensuite détermine la chute des feuilles et fait périr les plantes. Il est remarquable que l'action antagoniste entre la strychnine et le nitrile mandélique, déjà mentionnée pour la germination des graines, se manifeste aussi avec

les petites plantes, qui, dans les plateaux de verre, se maintiennent plus longtemps en vie, par l'action simultanée des deux substances, qu'en les employant séparément.

La *nicotine* a, sur les petites plantes de haricots, une action nettement toxique, qui, dans les plateaux de verre, les fait périr en quelques jours; dans les plateaux de zinc, le poison est mieux supporté, et, en laissant les plantes en vie, il détermine une modification très remarquable dans leur aspect extérieur, laquelle se manifeste par un ornemental albinisme des premières feuilles composées. Comme on l'observa aussi l'année dernière, les premières feuilles simples, qui ont une coloration plus chargée, se plissent à leurs bords au bout de quelques jours, elles se couvrent de bulles et finissent par tomber. Les feuilles composées, au contraire, qui poussent successivement, se développent presque normales, mais présentent aux bords, d'une manière très caractéristique, le phénomène de l'albinisme. Les petites plantes prennent un aspect très ornemental, qui les fait ressembler à certaines plantes présentant normalement l'albinisme, comme, par exemple, la *Pervinca argentea*, l'*Ilex aquifolium*, et autres semblables. D'après des études récentes (1), il semble probable que l'albinisme soit dû aussi, dans ces cas, à l'action de certaines substances toxiques provenant de parasites qui se formeraient normalement dans les petites plantes qui présentent ces caractères. L'anomalie, d'ailleurs, ne persiste pas dans les petites plantes de haricots: les feuilles composées qui poussent ensuite ne montrent plus l'albinisme et les sujets acquièrent peu à peu l'aspect normal.

On observe, en outre, en cultivant les petites plantes dans des vases sur le sable, que les feuilles, d'abord bariolées, perdent l'albinisme et deviennent normales.

D'après les faits qui viennent d'être exposés, on peut regarder comme très probable ce qui l'année dernière a déjà été mentionné, à savoir que les alcaloïdes ont, dans les plantes également, une fonction encore inconnue, mais bien déterminée, qui pourrait être celle d'hormones végétales (2). Les diverses espèces de plantes, en se servant aussi de produits primitifs indifférents de rebut, en transformeraient la constitution de manière à les rendre aptes

(1) Voir PANTANELLI, 3, *Studio sull'albinismo nel regno vegetale* (Malpighia, vol. XVII, p. xi (1903)).

(2) Ce mode de considérer l'action des alcaloïdes serait conforme aux vues de Langley.

aux fonctions spécifiques auxquelles ils doivent servir, semblablement à ce qui a lieu chez les animaux, qui, par exemple, de la tyrosine, produisent l'adrénaline des capsules surrénales. C'est pourquoi l'on comprendrait que, des composés les plus simples, tels que la pyridine, les plantes produisissent les alcaloïdes les plus complexes, et, de la xanthine indifférente et inoffensive, ses dérivés méthylés, doués d'actions physiologiques particulières.

Relativement à la possibilité qu'ont les plantes de se débarrasser de substances inutiles ou nuisibles, nous rapportons enfin que, en inoculant de la manière habituelle, dans de jeunes plantes de maïs poussées en pleine terre, les tartrates de pyridine et de nicotine, et en tenant la partie supérieure de la plante renfermée dans un ballon dont les parois étaient baignées avec de l'acide sulfurique dilué, nous avons pu démontrer que les deux alcaloïdes transsudent à travers les feuilles.

Les plantes ne manquent donc point de systèmes d'élimination, et si l'on rencontre, en elles, des substances très actives, comme les alcaloïdes, cela signifie, à notre avis, que les plantes les produisent dans un but déterminé.

Sur le métabolisme de la glycose dans des organes survivants (1).

RECHERCHES du Prof. U. LOMBROSO et du Dr C. LUCHETTI.

(Institut de Physiologie de l'Université de Rome,
dirigé par le Prof. L. Luciani).

V. — Action du tissu rénal de chien, alimenté ou à jeun, sur la glycose circulant dans ce tissu.

(U. LOMBROSO).

Autant que je sache, il n'a encore été exécuté aucune recherche concernant l'aptitude du tissu rénal à consommer la glycose qui y circule.

Cette lacune est encore plus remarquable si l'on considère que, pour le foie et pour l'intestin, comme nous l'avons rapporté dans les notes précédentes, de nombreuses recherches ont été faites pour apporter, directement ou indirectement, leur contribution à cette question. Très nombreuses aussi, comme nous le verrons, sont les recherches sur l'aptitude, de la part du tissu musculaire, à consommer la glycose, ce qui, du reste, s'explique par le fait que beaucoup d'auteurs soutiennent que la principale source de l'énergie requise pour la fonction musculaire doit être recherchée dans les hydrates de carbone.

Dans l'étude systématique que nous nous sommes proposé de faire sur l'aptitude, de la part des différents tissus, à consommer

(1) Ce Mémoire comprend deux chapitres correspondant à 2 Notes (Notes V et VI) publiées par les Auteurs dans l'*Archiv. di Farmac. sperim. e Scienze affini*, vol. XXV, p. 12 et p. 57, 1918. — Pour les Notes précédentes, voir *Arch. ital. de Biol.*, t. LXVII, p. 242-272.

la glycose qui circule en eux, nous avons cru devoir étendre nos recherches au tissu rénal, qui, bien qu'étant de petit volume, comparativement aux autres tissus de l'organisme, doit cependant être un organe qui exige la consommation de beaucoup de matériel énergétique, à cause des fonctions multiples et intenses auxquelles il est préposé.

En outre, nous avons expérimenté en employant le rein de chien alimenté depuis quelques heures, ou bien à jeun depuis plusieurs jours, et cela pour voir si l'on pouvait constater aussi, dans le rein, le phénomène observé dans le foie et illustré dans la Note précédente, c'est-à-dire une profonde modification de l'aptitude du tissu à consommer la glycose, suivant que ce tissu appartient à un animal alimenté ou à un animal à jeun.

Nos expériences furent exécutées en employant des solutions de glycose soit dans du liquide de Ringer, soit dans du sang. On doit faire remarquer, à ce propos, que la circulation du sang dans le rein isolé s'accomplit très lentement, même en employant une pression très élevée, c'est pourquoi la quantité de liquide qui, en temps égal, passe par le rein est très différente, suivant qu'on emploie des solutions de Ringer ou bien du sang. Pour la détermination de la glycose et pour la transformation du glycogène du rein en glycose, etc., etc., les observations sont les mêmes que celles qui ont été exposées dans les Notes précédentes.

EXPÉRIENCE I. — *Chien mâle, de kg. 14,500* (alimenté). — Poids du rein, gr. 50; après circulation, gr. 70. Pression, 150-180 mm. Hg. Vitesse, 4-5 cm³ par minute. Sang, cm³ 250 à 0,5 % de glycose. Durée de la circulation, 1 heure $\frac{1}{4}$.

Pouvoir réduisant:

	mgr. glycose
cm ³ 10 de sang avant la circulation	= 50,8
" " " après	= 40,9
gr. 5 de rein avant (hydrolyse HCl 2 heures)	= 24,6
" " " après	= 18,9
en tout, sang avant	= 1270
" " après	= 940
en moins dans le sang	= 330
en tout, rein avant	= 246
" " après	= 264,6
en plus dans le rein	= 18,6
Déficit absolu hydrates de carbone	= 311,4.

EXPÉRIENCE II. — *Chien mâle, de kg. 7,200 (à jeun depuis 8 jours).* — Poids du rein, gr. 22; après circulation, gr. 30. Pression, 150-180 mm. Hg. Vitesse, 3-5 cm³ par minute. Sang, cm³ 120 à 0,5 % de glycose. Durée de la circulation, 1 heure $\frac{1}{4}$.

Pouvoir réductant:

Pouvoir réduisant:	mgr. glycose
cm ³ 10 de sang avant la circulation	= 52,9
" " " après " 	= 49,3
gr. 5 de rein avant " (hydrolyse HCl 2 heures) =	21,8
" " " après " " " " =	20,1
en tout, sang avant " 	= 634,8
" " après " 	= 552,1
en moins dans le sang	= 82,7
en tout, rein avant " 	= 95,9
" " après " 	= 120,6
en plus dans le rein	= 24,7
Déficit absolu hydrates de carbone	= 58.

EXPÉRIENCE III. — *Chien mâle, de kg. 7,900* (alimenté). — Poids du rein, gr. 25; après circulation, gr. 31. Pression, 150-180 mm. Hg. Vitesse, 4-6 cm³ par minute. Sang, cm³ 250 à 0,5 % de glycose. Durée de la circulation, 1 heure.

Pouvoir réduisant:

Pouvoir réduisant :	mgr. glycose
cm ³ 10 de sang avant la circulation	= 56,3
" " " après "	= 50,8
gr. 5 de rein avant " (hydrolyse HCl 2 heures) =	29,2
" " " après " " " "	= 22,5
en tout, sang avant "	= 1407
" " après "	= 1249
en moins dans le sang	= 158
en tout, rein avant "	= 146
" " après "	= 139,5
en moins dans le rein	= 6,5
Déficit absolu hydrates de carbone	= 164,5

EXPÉRIENCE IV. — *Chienne, de kg. 17* (à jeun depuis 3 jours). — Poids du rein, gr. 35; après circulation, gr. 45. Pression, 80-100 mm. Hg. Vitesse, cm^3 12-16 par minute. Solution de Ringer, cm^3 250 à 1 % de glycose. Durée de la circulation, 1 h. $\frac{1}{2}$.

Pouvoir réduisant:

	mgr. glycose
cm^3 5 solution avant la circulation	= 48,2
" " après "	= 47,7
gr. 7 rein avant " (hydrolyse HCl 3 heures) =	39
" 7 " après " " " " =	45
en tout, solution avant "	= 2410
" " après "	= 2289
en moins dans la solution	= 121
en tout, rein avant "	= 195
" " après "	= 292,5
en plus dans le rein	= 97,5
Déficit absolu hydrates de carbone	= 23,5.

EXPÉRIENCE V. — *Chienne, de kg. 28* (alimenté). — Poids du rein, gr. 40; après circulation, gr. 67. Pression, 60-80 mm. Hg. Vitesse, 20-30 cm^3 par minute. Solution de Ringer, cm^3 200 à 1 % de glycose. Durée de la circulation, 1 h. $\frac{1}{2}$.

Pouvoir réduisant:

	mgr. glycose
cm^3 5 solution avant la circulation	= 48,9
" " après "	= 44,1
gr. 8 rein avant " (hydrolyse HCl 3 heures) =	39,8
" 8 " après " " " " =	52,9
en tout, solution avant "	= 1956
" " après "	= 1525
en moins dans la solution	= 431
en tout, rein avant "	= 199
" " après "	= 442,7
en plus dans le rein	= 143,7
Déficit absolu hydrates de carbone	= 187,3.

EXPÉRIENCE VI. — *Chien de kg. 21* (à jeun depuis 6 jours). — Poids du rein, gr. 35; après circulation, gr. 66. Pression, 60-80 mm. Hg. Vitesse, 20-30 cm³ par minute. Solution de Ringer, cm³ 250 à 0,5 % de glycose. Durée de la circulation, 1 h. ¹/₄.

Pouvoir réduisant:

	mgr. glycose
cm ³ 10 solution avant la circulation	= 49,4
" " après " 	= 48,1
gr. 7 rein avant " (hydrolyse HCl 3 heures) =	31,6
" 7 " après " " " " =	34,1
en tout, solution avant " 	= 1235
" " après " 	= 1053
en moins dans la solution	= 182
en tout, rein avant " 	= 158
" " après " 	= 320,5
en plus dans le rein 	= 162,5
Déficit absolu hydrates de carbone	= 19,5.

Des expériences rapportées, il résulte que:

En faisant circuler du sang ou de la solution de Ringer, avec de la glycose, dans le rein de chien alimenté, on observe toujours une diminution de la glycose dans le liquide qui a circulé.

Dans quelques cas, cette diminution peut en partie être justifiée par une augmentation des hydrates de carbone du rein. L'augmentation des hydrates de carbone du rein après la circulation est très légère (et, dans quelques cas, on constate même une diminution), quand l'expérience est exécutée avec du sang. Au contraire, quand l'expérience est faite avec du liquide de Ringer, elle est beaucoup plus importante. Il résulte donc toujours qu'une notable quantité pour cent de glycose a été effectivement détruite.

En expérimentant avec du rein de chien à jeun, on constate avant tout, aussi bien dans les recherches exécutées avec du sang que dans les recherches faites avec du Ringer, que la diminution de la glycose dans le liquide circulant est beaucoup moindre que dans les expériences sur des chiens alimentés. Et, dans les recherches exécutées avec du Ringer, à la légère diminution de la glycose du liquide circulant correspond une augmentation du pouvoir réduisant, de nature à justifier presque parfaitement la diminution rencontrée.

Il résulte donc que, à propos du rein également, on constate le même phénomène que celui qui a été observé dans le foie; c'est-à-dire que son aptitude à consommer le glycogène diminue profondément quand l'expérience est faite sur un animal à jeun, et que, particulièrement dans les expériences exécutées avec de la solution de Ringer, la différence dans la consommation de la glycose, entre le rein d'animal alimenté et celui d'animal à jeun, est importante.

**VI. — Influence du jeûne sur l'aptitude du tissu intestinal
à consommer la glycose circulant dans ce tissu.**

(C. LUCHETTI).

Les recherches sur l'aptitude de l'intestin isolé à consommer les hydrates de carbone ont été commencées par Neukirch et Rona (1), qui expérimentèrent avec l'intestin de lapin et de chat, en y faisant circuler du liquide de Tyrode contenant de la glycose, de la galactose, de la mannose et de la lévulose; ils rencontrèrent constamment (excepté pour la lévulose) une diminution du sucre dans le liquide après la circulation.

Ces résultats furent confirmés, toujours en expérimentant avec du liquide de Tyrode, par Vergar et Krauss et récemment par Lombroso (2).

Lombroso se préoccupa avant tout de rechercher si, à la diminution des hydrates de carbone dissous dans le liquide circulant, ne correspondait pas une augmentation de ces hydrates dans le tissu intestinal. Ce contrôle n'a pas été exécuté par les expérimentateurs précédents, ce qui rendait moins sûre l'interprétation des données qu'ils ont obtenues.

Cette recherche était d'autant plus opportune que Lombroso (3) avait observé, dans une série de recherches concernant le mode de se comporter des amino-acides dans différents tissus isolés, que, dans quelques cas, à la diminution des amino-acides dans le liquide de circulation, correspondait une augmentation telle, de ces derniers, dans le tissu isolé, qu'elle justifiait complètement la diminution observée et qu'elle permettait de l'attribuer, non à une destruction, mais à une simple accumulation.

(1) *Pflüger's Arch.*, CXLIV, p. 555, 1912.

(2) *Archivio di Farm. sper. e Scienze affini*, vol. XXIV, 1917.

(3) *R. R. Acc. Lineei*, vol. XXIV-XXV, 1915.

En outre, dans ses expériences sur le métabolisme de la glycose dans l'intestin survivant, Lombroso employa, pour la perfusion, soit du liquide de Tyrode, soit le sang de l'animal en expérience, afin de mieux se rapprocher des conditions physiologiques.

Dans toutes ces expériences, il constata que l'intestin détruit une notable quantité de la glycose circulante.

Sous ce point de vue, de la comparaison des données exposées par Lombroso et par ses collaborateurs touchant l'aptitude des différents tissus, intestin, pancréas, rate, foie, rein (déjà publiées) et muscle (expériences encore inédites, mais dont les résultats me sont dès maintenant connus) à consommer la glycose, il résulte que l'intestin est, avec le foie, l'organe qui, dans cette fonction, se montre le plus actif.

Mais il y a plus. Lombroso a pu constater que l'aptitude de quelques tissus isolés à détruire la glycose varie profondément, si l'on expérimente avec du tissu pris d'un animal à jeun depuis plusieurs jours, ou bien, au contraire, d'un animal alimenté. Par exemple, le tissu hépatique détruit une quantité beaucoup plus grande de glycose et de glycogène préexistant, si l'on expérimente avec un organe appartenant à un animal alimenté.

Renvoyant le lecteur au travail cité, pour les déductions qu'on peut tirer de cette singulière observation, Lombroso, pour ce qui en concerne l'interprétation, a énoncé deux hypothèses :

ou bien que, durant le jeûne, il se produit, dans les différents organes, une modification générale dans l'aptitude à détruire les substances alimentaires;

ou bien que, à la suite de l'alimentation, quelques tissus spéciaux (intestin, pancréas) sont excités à introduire dans notre organisme et à répandre dans les différents tissus les enzymes qui favorisent le métabolisme alimentaire.

Pour contribuer à résoudre ce problème, et sur le conseil de Lombroso, j'ai cru utile d'entreprendre les suivantes recherches sur le tissu intestinal, qui, comme il a déjà été dit, est, avec le foie, l'organe le plus actif dans la destruction de la glycose, et qui, en outre, à cause de ses fonctions multiples dans le champ du métabolisme alimentaire, est plus particulièrement indiqué pour des recherches de cette nature.

Les expériences furent exécutées de la manière suivante :

La portion d'intestin grêle à examiner était prise de l'animal tué par saignée, dont le système vasculaire avait été lavé avec de la solution physiologique, et était soumis à la circulation dans l'appareil de Linde avec de la solution de Tyrode ou avec du sang

définé auquel on ajoutait de la glycose dans la proportion de 0,5-1 %.

L'échantillon normal était prélevé — afin d'avoir une moyenne du contenu en glycogène — des deux extrémités du segment même, avant de le mettre dans l'appareil de Linde et après l'avoir débarrassé de son contenu au moyen de la pression digitale.

La détermination quantitative du glycogène et de la glycose du tissu normal, et après circulation, était exécutée avec la méthode de Lehmann-Embden, après avoir hydrolysé le tissu, pendant 3 heures à 3 heures $\frac{1}{2}$, avec de l'acide chlorhydrique à 1 % (afin de transformer le glycogène en glycose) et l'avoir précipité avec du fer colloïdal.

On employait la même méthode de dosage pour connaître le contenu en glycose du liquide de perfusion avant et après la circulation.

Le suc que l'on recueillait dans la lumière intestinale durant la circulation était uni au liquide de reflux, dans quelques expériences; dans d'autres, on détermina son contenu en glycose et on le totalisa avec le contenu en glycose du liquide circulant resté, afin de calculer la quantité totale de glycose restée, après la circulation, dans le liquide et non détruite ou absorbée par le tissu.

EXPÉRIENCE I. — *Chien de kg. 4,500* (à jeun depuis 5 jours). — Intestin soumis à la circulation, gr. 85; après la circulation, gr. 105. Vitesse, cm^3 20 par minute. Pression, 20-30 mm. Hg. Durée de la circulation, 1 h. $\frac{1}{2}$.

Circulation avec du liquide de Tyrode, cm^3 220 à 0,50 % de glycose.

Liquide avant la circulation: cm^3 10 = mgr. 46,2 glycose

Organe " " gr. 10 = " 96 "

Liquide après " cm^3 10 = " 40,6 "

Organe " " gr. 10 = " 83,2 "

En tout, nous trouvons:

Liquide avant la circulation: cm^3 220 = gr. 1,02 glycose

Organe " " gr. 85 = " 0,82 "

Liquide après " cm^3 200 = " 0,81 "

Organe " " gr. 105 = " 0,87 "

Déficit absolu, gr. 0,160.

EXPÉRIENCE II. — *Chienne de kg. 3* (à jeun depuis 7 jours). — Intestin soumis à la circulation, gr. 55; après circulation, gr. 75. Vitesse, cm^3 25 par minute. Pression, 20-35 mm. Hg. Durée de la circulation, 1 h. $\frac{1}{2}$.

Circulation avec du liquide de Tyrode, cm^3 180 à 50 % de glycose.

Liquide avant la circulation:	cm^3	10 = mgr.	47,1	glycose
Organe	"	gr.	10 = "	70,5 "
Liquide après	"	cm^3	10 = "	37,9 "
Organe	"	gr.	10 = "	80,16 "

En tout, nous trouvons:

Liquide avant la circulation:	cm^3	180 = gr.	0,95	glycose
Organe	"	gr.	55 = "	0,39 "
Liquide après	"	cm^3	160 = "	0,61 "
Organe	"	gr.	75 = "	0,60 "

Déficit absolu, gr. 0,130.

EXPÉRIENCE III. — *Chien de kg. 10* (à jeun depuis 5 jours). — Intestin soumis à la circulation, gr. 110; après la circulation, gr. 145. Vitesse, cm^3 30 par minute. Pression, 10-30 mm. Hg. Durée de la circulation, 1 h. $\frac{1}{2}$.

Circulation avec du liquide de Tyrode, cm^3 200 + gr. 2 de glycose.

Liquide avant la circulation:	cm^3	10 = mgr.	89,5	glycose
Organe	"	gr.	10 = "	76,8 "
Liquide après	"	cm^3	10 = "	73,2 "
Organe	"	gr.	10 = "	78,4 "

En tout, nous trouvons:

Liquide avant la circulation:	cm^3	200 = gr.	1,79	glycose
Organe	"	gr.	110 = "	0,84 "
Liquide après	"	cm^3	165 = "	1,20 "
Organe	"	gr.	145 = "	1,14 "

Déficit absolu, gr. 0,290.

EXPÉRIENCE IV. — *Chienne de kg. 9* (à jeun depuis 7 jours). — Intestin soumis à la circulation, gr. 120; après circulation, gr. 130. Vitesse, cm^3 15 par minute. Pression, 20-45 mm. Hg. Durée de la circulation, 1 h. $\frac{1}{2}$.

Circulation avec du sang, cm^3 200 + gr. 2 de glycose.

Sang	avant la circulation:	cm^3	10 = mgr.	98,5	glycose
Organe	"	"	gr. 10 = "	87,2	"
Sang	après	"	cm^3 10 = "	85,3	"
Organe	"	"	gr. 10 = "	95,2	"

En tout, nous trouvons:

Sang	avant la circulation:	cm^3	200 = gr.	1,97	glycose
Organe	"	"	gr. 120 = "	1,05	"
Sang	après	"	cm^3 190 = "	1,63	"
Organe	"	"	gr. 130 = "	1,06	"

Déficit absolu, gr. 0,330.

EXPÉRIENCE V. — *Chien de kg. 10* (à jeun depuis 5 jours). — Intestin soumis à la circulation, gr. 125; après la circulation, gr. 145. Vitesse, cm^3 20-30 par minute. Pression, 20-50 mm. Hg. Durée de la circulation, 1 h. $\frac{1}{2}$.

Circulation avec cm^3 150 de sang + gr. 1,50 de glycose.

Sang	avant la circulation:	cm^3	10 = mgr.	98	glycose
Organe	"	"	gr. 10 = "	37,5	"
Sang	après	"	cm^3 10 = "	81,5	"
Organe	"	"	gr. 10 = "	36,0	"

En tout, nous trouvons:

Sang	avant la circulation:	cm^3	150 = gr.	1,470	glycose
Organe	"	"	gr. 125 = "	0,469	"
Sang	après	"	cm^3 130 = "	1,050	"
Organe	"	"	gr. 145 = "	0,522	"

Déficit absolu, gr. 0,364.

EXPÉRIENCE VI. — *Chien de kg. 5,300*. — Intestin soumis à la circulation, gr. 150; après la circulation, gr. 150. Vitesse cm^3 35 par minute. Pression, 60-80 mm. Hg. Durée de la circulation, 1 heure.

Circulation avec cm^3 450 de sang + gr. 2 de glycose.

Sang	avant la circulation:	cm^3	10 = mgr.	37	glycose
Organe	"	"	gr. 10 = "	32	"
Sang	après	"	cm^3 10 = "	23	"
Organe	"	"	gr. 10 = "	17	"

En tout, nous trouvons:

Sang	avant la circulation:	cm ³ 450 = gr.	1,665	glycose
Organe	"	gr. 150 = "	0,480	"
Sang	après	cm ³ 450 = "	1,035	"
Organe	"	gr. 150 = "	0,255	"

Déficit absolu, gr. 0,855.

EXPÉRIENCE VII. — *Chien de kg. 8.* — Intestin soumis à la circulation, gr. 150; après la circulation, gr. 155. Vitesse moyenne, cm³ 40 par minute. Pression, 55-75 mm. Hg. Durée de la circulation, 1 heure.

Circulation avec 500 cm³ de sang + gr. 2,5 de glycose.

Sang	avant la circulation:	cm ³ 10 = mgr.	49,3	glycose
Organe	"	gr. 10 = "	49,7	"
Sang	après	cm ³ 10 = "	35,7	"
Organe	"	gr. 10 = "	42,2	"

En tout, nous trouvons:

Sang	avant la circulation:	cm ³ 500 = gr.	2,465	glycose
Organe	"	gr. 150 = "	0,745	"
Sang	après	cm ³ 495 = "	1,767	"
Organe	"	gr. 155 = "	0,654	"

Déficit absolu, gr. 0,789.

EXPÉRIENCE VIII. — *Chien de kg. 3.* — Intestin soumis à la circulation, gr. 60; après la circulation, gr. 70. Vitesse, cm³ 15 par minute. Pression, 20-40 mm. Hg. Durée de la circulation, 1 h. $\frac{1}{2}$.

Circulation avec liquide de Tyrode, cm³ 150 + gr. 1,50 de glycose.

Liquide	avant la circulation:	cm ³ 10 = mgr.	91,8	glycose
Organe	"	gr. 10 = "	95,6	"
Liquide	après	cm ³ 10 = "	71,4	"
Organe	"	gr. 10 = "	88,0	"

En tout, nous trouvons:

Liquide	avant la circulation:	cm ³ 150 = gr.	1,275	glycose
Organe	"	gr. 60 = "	0,574	"
Liquide	après	cm ³ 140 = "	1,000	"
Organe	"	gr. 70 = "	0,616	"

Déficit absolu, gr. 0,335.

EXPÉRIENCE IX. — *Chien de kg. 18.* — Intestin soumis à la circulation, gr. 170; après la circulation, gr. 240. Suc recueilli, après la circulation, dans la lumière intestinale, cm^3 170. Durée de la circulation, 1 heure. Vitesse moyenne par minute, cm^3 45. Pression, 40-60 mm. Hg.

Circulation avec liquide de Tyrode, cm^3 500 + gr. 0,5.

Liquide avant la circulation:	cm^3 10 = mgr.	101,8	glycose
" après	" " 10 = "	88,2	"
Intestin avant	gr. 10 = "	28,8	"
" après	" " 10 = "	35,7	"
Suc intestinal après la circulation hydrolysé avec HCl	cm^3 10 = "	88,1	"

En somme, nous trouvons, après la circulation: en moins, dans le liquide (auquel on a ajouté le contenu de l'intestin), mgr. 1,298 de glycose: en plus, dans l'organe, mgr. 384,2.

Déficit absolu, mgr. 913,8 de glycose.

Des expériences rapportées, il résulte que:

1° En faisant circuler de la glycose dissoute dans du liquide de Tyrode, ou dans du sang, dans le tissu intestinal de chien alimenté, on constate toujours une très notable diminution du contenu en glycose du liquide, diminution qui peut même dépasser 50 %.

Une partie de cette diminution est justifiée, spécialement dans le cas de la circulation avec de la glycose dissoute dans du liquide de Tyrode, par une augmentation d'hydrates de carbone du tissu intestinal. Toutefois il résulte toujours qu'une notable portion de glycose, même supérieure à 30 %, a été effectivement détruite.

2° En faisant circuler de la glycose dissoute dans du liquide de Tyrode, ou dans du sang, dans le tissu intestinal de chien à jeun, on observe aussi une notable diminution du contenu en glycose.

Cette diminution est un peu inférieure à celle qu'on a rencontrée en expérimentant avec de l'intestin de chien alimenté, spécialement si l'on établit la comparaison avec les recherches faites avec de la glycose dissoute dans du liquide de Ringer; cependant il reste toujours démontré que, même avec cette disposition expérimentale, moins favorable, la consommation absolue de la glycose (et respectivement du glycogène) est notable et dépasse 10-15 % du contenu total en hydrates de carbone.

Ce résultat — à savoir que le tissu intestinal, même de chien à

jeun, ne perd pas de son aptitude à détruire la glycose (dissoute dans le Tyrode, circulant en lui) dans une mesure aussi grande que celle qu'on avait observée dans le tissu hépatique et dans le tissu rénal — pourrait être interprété comme dû au fait que, l'intestin, étant capable par lui-même d'élaborer les enzymes aptes à consommer la glycose, ne subit pas l'influence du jeûne comme les autres tissus.

On pourrait, de ce résultat, tirer un argument en faveur d'une hypothèse formulée par Lombroso à propos du mode différent de se comporter, en présence de la glycose, du foie d'animal, suivant que celui-ci est alimenté ou à jeun, en ce sens que, durant la digestion, l'intestin (en collaboration peut-être aussi avec les autres glandes digestives) élaborerait quelque substance (enzyme?), qui, après être entrée en circulation, favoriserait la destruction de la glycose. L'entrée de cette substance dans la circulation ne se renouvelant pas durant le jeûne, les tissus des organes perdent peu à peu de leur activité en présence de la glycose; le tissu intestinal, au contraire, qui, par lui-même, est apte à l'élaboration de cette substance, peut continuer, même durant le jeûne, à détruire la glycose.

Et même, étant donné que, des expériences de Lombroso, il résulte que les tissus qui sont aptes à élaborer un enzyme agissant sur une substance déterminée exaltent la production de cet enzyme, lorsque, dans la circulation artificielle, on introduit dans le liquide nutritif une certaine quantité de cette substance, ainsi, dans le cas présent, ce serait précisément la présence de la glycose qui exciterait, de la part de l'intestin, la production de l'enzyme glycolytique.

Sur la possibilité du passage des trypanosomes dans le lait (1).

NOTE du Prof. A. LANFRANCHI,

Directeur de l'Institut de Pathologie et de Clinique médicale vétérinaire de l'Univ. de Bologne.

Dans une Note précédente sur cette question (2), j'avertissais que je me bornais à rapporter les résultats obtenus en expérimentant sur des chiens, et, en m'appuyant sur les résultats obtenus, je concluais:

1° que les trypanosomes *Brucey*, *rodesiense* et *gambiense* peuvent passer dans le lait;

2° que, pour les virus *Brucey* et *gambiense*, l'infection peut être transmise aux nouveau-nés par le moyen de l'allaitement.

Depuis cette publication, une seule observation, sur ce sujet, est venue à ma connaissance: c'est celle de H. Velu et R. Eyraud (3), qui rapportent qu'une chienne, infectée avec le virus des chevaux du Maroc, a transmis la maladie à un de ses petits.

Dans la présente Note, je rapporte les résultats obtenus, au moyen de recherches faites sur d'autres espèces animales, avec l'emploi des virus *Brucey*, *rodesiense*, *Evansi*, *gambiense* et *Lanfranchii*, virus qui m'ont tous été procurés par le prof. Mesnil,

(1) *Rend. della R. Accad. dei Lincei (Cl. di Sc. fis. mat. e natur.)*, ser. 5^a, 1° sem., vol. XXVII, p. 62-67, 1918. Recherches faites en 1917, avec les moyens fournis à l'Institut par la Direction de la santé publique.

(2) A. LANFRANCHI, *Sul possibile passaggio dei tripanosomi nel latte* (*Rendic. della R. Accad. dei Lincei (Cl. di Sc. fis., matem. e natur.)*, 1916. p. 369).

(3) H. VELU et R. EYRAUD, *Trypanosomiase de chevaux du Maroc. Infestation d'un jeune chien par l'allaitement* (*Bull. de la Société de Pathol. exotique*, séance du 11 octobre 1916, p. 567).

de l'Institut Pasteur de Paris (que je remercie encore une fois), et que j'ai déjà mentionnés dans de précédents travaux.

Les recherches eurent, pour triple but, d'établir:

- a) si les petits, laissés à la mamelle, étaient infectés;
- b) s'il était possible de démontrer la présence des trypanosomes au moyen de l'examen du lait;
- c) si le lait peut transmettre l'infection, quand on l'inocule dans le péritoine des rats ou des souris.

Recherches avec le *virus nagana*.

Rat 1. — A une femelle, qui a eu cinq petits, le 24 avril 1914, on inocule le jour même, dans le péritoine, 1 cm³ de solution type suivant Laveran et Mesnil.

Les trypanosomes apparurent le 26 et allèrent graduellement en augmentant; l'animal fut trouvé mort le 30, au matin. Il ne fut pas possible de recueillir le lait. Le 2 mai, on trouva morts trois petits; la bouillie obtenue du sang et d'organes internes, de même que celle qu'on obtint des deux autres, sacrifiés tout exprès, inoculées dans le péritoine des souris, ne donnèrent pas lieu à l'infection.

Rat 2. — A une femelle qui a mis bas quatre petits le 25 mai, on inocule également, le même jour, 1 cm³ de la solution susdite. Les petits sont séparés.

Les trypanosomes apparurent le 27 et augmentèrent graduellement; le 30, au matin, l'animal mourut. Résultats négatifs, dans les divers examens faits sur le lait, prélevé le 27 et le 28.

Rat 3. — A une femelle, qui a eu sept petits le 21 mars 1915, on inocule sous la peau 1 cm³ de la solution. Les trypanosomes apparurent le 27 et augmentèrent graduellement; l'animal mourut le 4 avril. Seul le lait prélevé le 1^{er} avril se montra infectant, avec l'inoculation sur la souris.

Cobaye. — Une cobaye, inoculée sous la peau le 9 mars 1914, mit bas deux petits le 22; elle mourut le 3 avril. Toutes les recherches sur le lait furent négatives. Les deux petits cobayes ne furent pas infectés.

Recherches avec le *virus rodésienne*.

Rat 1. — Une femelle, inoculée sous la peau le 3 mars 1914, met bas un seul petit, le 6, jour même où apparaissent les try-

panosomes. Elle meurt le 9, dans l'après-midi. Toutes les recherches furent négatives.

Rat 2. — Le 11 mai 1915, on inocule 1 cm³ de solution dans le péritoine d'une femelle qui a mis bas quatre petits.

Les trypanosomes apparurent le 13 et augmentèrent jusqu'au 18, jour de la mort de l'animal. Toutes les recherches furent négatives.

Cobaye. — Le 12 mai, à une cobaye pleine, on a inoculé, sous la peau, 2 cm³ de solution. Le 18, on observe de très rares trypanosomes, et ce jour même elle met bas ses petits. L'animal meurt le 7 juin. Toutes les recherches furent négatives.

Recherches avec le *virus surra*.

Rat 1. — A une femelle qui a mis bas cinq petits le 25 mai 1914, on inocule 1 cm³ de solution sous la peau. Les trypanosomes apparurent le 28; le matin du 4 juin, on trouva mort l'animal. Seul, le lait prélevé le 31 infecta les souris. Des cinq petits, aucun ne fut infecté.

Rat 2. — Le 6 avril 1915, inoculation d'un animal qui a eu six petits. Les trypanosomes apparurent le 10; mort de l'animal le 13. Toutes les recherches, négatives.

Cobaye. — Le 24 avril 1915, une cobaye pleine est inoculée sous la peau avec 2 cm³ de solution. Le jour suivant, la cobaye met bas trois petits.

Les trypanosomes apparurent le 27; le 19 mai, l'animal meurt; seul, le lait prélevé le 3 (trypanosomes nombreux dans la circulation) infecta les souris, au moyen de l'inoculation dans le péritoine. Les petits cobayes ne furent pas infectés.

Recherches avec le *virus gambiense*.

Rat 1. — Le 28 avril 1914, à une femelle qui a eu cinq petits, on inocule dans le péritoine 1 cm³ de solution. Les trypanosomes apparurent le 4 mai. L'animal mourut au bout de 43 jours. Toutes les recherches furent négatives.

Rat 2. — A une femelle pleine, on inocule, sous la peau, 1 cm³ de solution le 8 novembre 1914. Les trypanosomes apparurent le 10, et l'animal eut trois petits; il mourut le 14. Recherches, toutes négatives.

Cobaye. — Le 15 avril 1914, à une cobaye pleine, inoculation de 2 cm³ de solution sous la peau. Le 21, apparition des trypanosomes; le 22 la cobaye met bas deux petits. Le 18 mai, mort de l'animal. Recherches, toutes négatives.

Recherches avec le virus *Lanfranchii*.

Rat 1. — Le 17 avril 1915, une femelle pleine reçoit sous la peau une inoculation de 1 cm³ de solution (*virus 1°*) (1).

Les trypanosomes apparurent le 22; le 25 l'animal mit bas cinq petits; le 28 au matin on le trouva mort. Toutes les recherches furent négatives.

Rat 2. — Le 16 mai 1917, à une femelle, qui, le jour précédent, a mis bas sept petits, on inocule, sous la peau, 1 cm³ de solution (*virus 1°*).

Les trypanosomes apparurent le 20 et augmentèrent graduellement; le 24, au matin, on trouva mort l'animal. Des diverses recherches, positive fut celle de l'essai d'inoculation du lait du 21, dans le péritoine des souris.

Cobaye 1. — Dans l'après midi du 29 mai 1917, à une cobaye qui, dans la nuit, a mis bas quatre petits, on inocule dans le péritoine 2 cm³ de solution (*virus 1°*).

Les trypanosomes apparurent le 13 juin; l'animal mourut le 30. Recherches, toutes négatives.

Cobaye 2. — Le 1^{er} juin 1917, à une cobaye qui, dans la nuit, a eu quatre petits, on inocule dans le péritoine 2 cm³ de solution (*virus 2°*).

Les trypanosomes apparurent le 11; le 20, au matin, on trouve mort l'animal. Recherches sur le lait, toutes négatives. Le 24, cependant, on trouve mort un petit cobaye. L'inoculation, chez les rats, du matériel obtenu en réduisant en bouillie du sang et des organes internes, donna un résultat positif. Le 1^{er} juillet, deux autres petits cobayes moururent, mais, pour des raisons indépendantes de la volonté, on ne put exécuter des recherches de contrôle pour établir la cause de la mort. Le quatrième petit cobaye ne présenta jamais aucun symptôme d'infection.

Chat. — Le 19 mars 1917, à une chatte qui a mis bas un petit depuis quelques jours, on inocule, dans le péritoine, 2 cm³ de solution type (*virus 1°*). Température, avant l'injection, 38°,3.

Le 20, trypanosomes absents, température 39; le 21, trypano-

(1) J'appelle *virus 1°* celui qui fut isolé en 1912 par le Prof. Mesnil, alors que je me trouvais en traitement à l'Hôpital Pasteur; *virus 2°* celui que j'isolai vers la fin de 1914, à l'occasion d'une grave rechute.

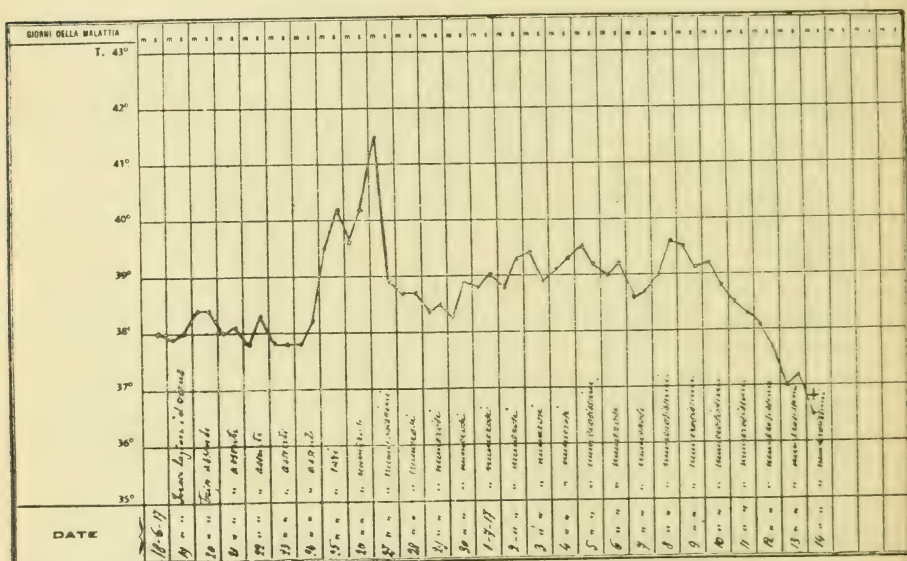
somes très rares, température 39°2; le 22, trypanosomes rares, temp. 39°5; le 23, trypanosomes très rares, temp. 39; le 24, trypanosomes absents, temp. 38°8; le petit chat meurt; le 25, trypanosomes absents, temp. 39°.

La chatte est devenue si méchante qu'il n'est plus possible de l'examiner. Des recherches faites sur le lait prélevé les 21, 22 et 23 sont négatives. Le 24, l'animal n'avait plus de lait.

Les résultats, obtenus de l'inoculation, dans le péritoine des rats, de la bouillie de sang et d'organes internes du petit chat, sont négatifs.

La chatte mourut le 2 avril, et les recherches de contrôle démontrèrent qu'elle était infectée.

Cheval. — Le 19 juin 1917, on inocule, sous la peau, 5 cm³ de virus 2° à une jument baie, hors d'âge, en mauvaises conditions



de nutrition. Cette jument, bien qu'on ne sache pas quand elle a mis bas, ni depuis quand elle a cessé d'allaiter son poulain, présente une sécrétion lactée d'une certaine abondance.

Les parasites apparurent dans la circulation le 25 et se maintinrent constants jusqu'à la mort de l'animal. Relativement à leur quantité en circulation et au cours de la température, voir la figure annexée.

Bien que, dès le 26 juin, la sécrétion lactée fût allée en diminuant, il fut cependant possible d'accomplir les recherches voulues jusqu'au 11 juillet.

Les trypanosomes purent être observés, très rares, à l'examen microscopique, seulement le 27 juin et le 1^{er} juillet.

Des rats sur lesquels on expérimenta, s'infectèrent ceux qui furent inoculés les 27, 28, 29 et 30 juin, les 6, 7 et 11 juillet.

D'après l'examen des résultats, on observe que, pour trois des virus employés (*Brucey*, *Evansi*, *Lanfranchii*), la possibilité de leur passage dans le lait a été démontrée.

Pour le seul virus *Lanfranchii*, on a constaté, chez une cobaye, la possibilité de l'infection des petits laissés à la mamelle.

Pour le même virus, on a démontré, chez le cheval, la possibilité de la mise en évidence des trypanosomes, au moyen de l'examen direct du lait au microscope.

Dans tous les autres cas, la démonstration des trypanosomes est due à l'inoculation du lait chez des animaux d'essai.

Relativement aux diverses espèces d'animaux, cette possibilité existe: chez les rats, pour le virus *Brucey*, *Evansi*, *Lanfranchii*; chez les cobayes, pour les virus *Evansi* et *Lanfranchii*; et également chez le cheval, pour ce dernier virus, le seul qui ait été expérimenté.

Comparativement à la valeur des résultats positifs, celle des résultats négatifs est très relative — dans un sens large —, parce qu'on ne peut exclure que des expériences exécutées sur un plus grand nombre d'animaux auraient pu donner des résultats différents.

CONCLUSIONS

D'après les présentes recherches, il reste démontré:

1°) que les trypanosomes *Brucey*, *Evansi*, *Lanfranchii* peuvent passer dans le lait des rats;

2°) que les trypanosomes *Evansi* et *Lanfranchii* peuvent passer dans le lait des cobayes;

3°) que le trypanosome *Lanfranchii* peut passer dans le lait des juments;

4°) que le virus *Lanfranchii* peut transmettre l'infection aux nouveau-nés des cobayes au moyen de l'allaitement.

Étant données les conditions spéciales de quelques-uns des animaux employés dans les présentes recherches, une fois encore se trouve confirmé le fait, admis on peut dire unanimement, que les trypanosomes, en général, ne passent pas de la mère au fœtus.

Laveran et Mesnil, Chaüssat, Lewis, Lingard, Rabinorotch et Remper ont observé ce fait pour le trypanosome *Lewisi*; Mas-saglia par le trypanosome *Brucey* et *Evansi*; Nattan et Larrier pour l'*Evansi*, le *Brucey*, le *congolense*, le *soudanense* et le *gambien*se.

Le seul exemple de passage de la mère au fœtus, rapporté par Sivori et Leclerc, chez une cobaye née d'une mère infectée de *caderas*, et dans le sang de laquelle on observa, dès sa naissance, la présence de trypanosomes, a une valeur très relative, parce que, comme le fait observer Mesnil avec raison, l'utérus de la mère contenait un fœtus mort.

*Petit appareil pour l'étude de la contraction musculaire
chez des animaux
conservés à des températures constantes* (1)

par le Dr G. BUGLIA.

(Institut de Physiologie de l'Université de Pise,
dirigé par le Prof. V. Aducco).

Lorsqu'on veut étudier la contraction des muscles *in situ*, provoquée au moyen de stimulus électriques, on fixe d'ordinaire le corps de l'animal sur une planche et l'on stimule directement le muscle ou le tronc nerveux mis à découvert. Avec cette méthode, cependant, le muscle, et plus encore le tronc nerveux, en demeurant à l'air ambiant, se dessèchent bientôt et perdent leur excitabilité. Cela a lieu plus rapidement dans les cas où il s'agit d'animaux à sang chaud, chez lesquels l'excitabilité du tronc nerveux, par effet du refroidissement et de l'évaporation, disparaît au bout de quelques minutes.

Pour obvier à cet inconvénient, on recourt d'habitude à des tampons de coton imprégnés de solution physiologique, avec lesquels on entoure le muscle et le nerf, ou sur lesquels on fait tomber continuellement, ou périodiquement, des gouttes du liquide physiologique, chauffé convenablement dans le cas d'animaux homéothermes. D'autres fois (et cela est plus fréquent pour les animaux à sang chaud), on cherche à éviter le refroidissement du corps et le dessèchement des parties nerveuses ou musculaires mises à découvert, en tenant l'animal plongé dans du liquide physiologique convenablement chauffé.

Toutefois, aucune de ces méthodes n'est exempte d'inconvénients.

(1) *Atti della Società Toscana di Scienze naturali*, vol. XXVII, n. 2, 1918.

Le coton imprégné de liquide physiologique, et appliqué sur le muscle ou sur le nerf qu'on veut stimuler, doit être souvent remplacé ou baigné à tout instant, parce que lui aussi se dessèche; l'égouttement continu ou périodique de liquide physiologique sur la préparation musculaire peut influer sur la fonction contractile comme stimulus mécanique, et il peut aussi exercer sur elle une influence nuisible, parce qu'il constitue comme un lavage continu et répété de la préparation; enfin l'immersion du corps de l'animal dans du liquide physiologique, outre qu'elle est peu pratique, spécialement s'il s'agit d'un animal de grosse taille, présente cet inconvénient, qu'on doit changer plusieurs fois le liquide parce qu'il se trouble en rougissant au contact du sang; et parfois même on doit écarter le liquide pour éviter des phénomènes de diffusion du stimulus durant la stimulation électrique.

Devant déterminer, dans diverses recherches sur les grenouilles et sur les crapauds, la durée de l'excitabilité et la force de contraction musculaire provoquées artificiellement par des stimulus électriques appliqués sur le tronc nerveux ou sur le muscle *in situ*, et désirant me mettre dans les meilleures conditions expérimentales, j'imaginai, et je fis construire par le mécanicien du laboratoire, un petit appareil adapté au but que je me proposais, c'est-à-dire avec lequel on pût conserver le corps de l'animal à une température convenable et constante, et, en même temps, empêcher que la préparation musculaire, sur laquelle se porte le stimulus, perdît l'excitabilité par effet de l'évaporation.

Ce petit appareil consiste en une petite caisse de forme presque cubique, de la longueur d'environ 10 cm. sur chaque côté. La paroi antérieure est formée d'une plaque de verre mobile glissant entre deux guides, de manière qu'on puisse l'élever, l'abaisser ou même l'enlever complètement: les autres parois, au contraire, sont formées d'une feuille de cuivre, recouverte extérieurement d'un carton d'amiante.

La paroi supérieure est divisée en trois parties, qui peuvent s'ouvrir et se fermer en manière de guichets.

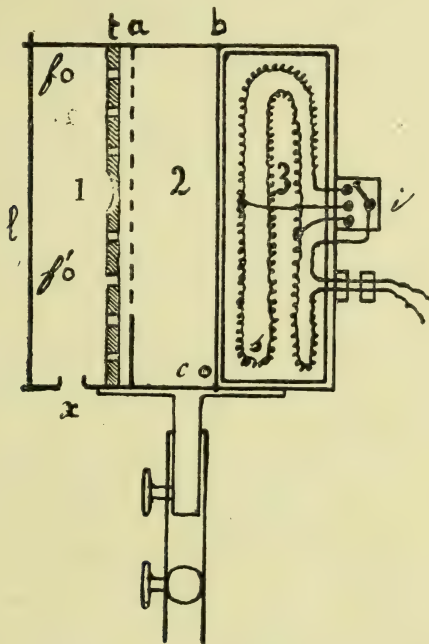
A la paroi inférieure est fixé un soutien constitué par un bras métallique se pliant à angle, de manière que les diverses parties de l'appareil peuvent prendre, par rapport au plan, une position différente: ainsi, par exemple, en pliant le bras de soutien à angle droit, la paroi formée par la plaque de verre, d'antérieure peut devenir postérieure.

La paroi postérieure porte, extérieurement, une prise de courant qui fait communiquer les fils, provenant d'une source électrique,

avec les extrémités d'une spirale métallique située à l'intérieur de l'appareil. Intercalé dans ce circuit, se trouve un interrupteur à touche, qui permet d'augmenter ou de diminuer la portion de spirale métallique à travers laquelle on fait passer le courant électrique.

En imaginant de sectionner l'appareil en sens sagittal, de manière que le plan de section divise en deux moitiés (droite et gauche) la paroi de verre, on voit que l'appareil est intérieurement subdivisé, au moyen de deux cloisons métalliques, en trois parties ou chambres, de grandeur presque égale.

La chambre n. 1 (voir la figure) a une paroi formée par la plaque de verre (*l*) et l'autre par une cloison métallique (*a*), percée de trous dans ses $\frac{3}{4}$ supérieurs et fixée, tout autour, à la face interne des parois de l'appareil, au moyen d'une soudure.



La chambre n. 2 est limitée, d'un côté, par la cloison percée de trous, et, de l'autre, par une cloison métallique (*b*), soudée elle aussi, tout autour, à la face interne des parois de l'appareil, mais non percée de trous.

La chambre n. 3 est comprise entre cette seconde cloison (*b*) et la paroi postérieure de l'appareil.

Les trous de la première cloison (*a*) permettent une ample communication entre la chambre n. 1 et la chambre n. 2; la seconde cloison, n'étant pas trouée, sépare au contraire complètement la chambre n. 2 de la chambre n. 3.

Ces deux cloisons formées d'une feuille de cuivre, aussi bien que la face interne des parois métalliques de l'appareil, sont soigneusement étamées.

Dans la chambre n. 1, on place l'animal sur lequel on expérimente (par exemple, une grenouille), et qui a été fixé auparavant sur une tablette de liège (*t*), percée de trous, elle aussi, comme la première cloison (*a*). On isole, à la racine d'un membre postérieur, le nerf sciatique et on lie, avec un fil, l'insertion tendineuse inférieure du gastrocnémien, si l'on veut étudier la contraction de ce muscle. L'extrémité libre du fil sera ensuite mise en connexion avec l'appareil écrivant. La planchette, sur laquelle est fixé l'animal, est introduite dans la chambre n. 1, en la faisant glisser dans deux rainures qui se trouvent dans les parois latérales de la chambre, et en ayant soin que l'animal soit tourné vers la paroi de verre de l'appareil. Dans une des parois latérales de cette chambre n. 1, il y a deux trous (*f*, *f'*), qui servent pour y introduire, l'un, le bulbe d'un thermomètre, l'autre, les excitateurs que l'on doit appliquer au tronc nerveux, ou directement au muscle que l'on veut faire contracter. Dans la paroi inférieure de cette chambre, il y a, au contraire, une fente (*x*), pour donner passage au fil qui unit le muscle au levier écrivant.

Dans la chambre n. 2 en ouvrant le guichet qui en forme la paroi supérieure, on dispose une couche de coton hydrophile imbibé de liquide physiologique. Dans une paroi latérale, et en bas, de cette seconde chambre, il y a un petit tuyau (*c*) auquel est fixé un tube de gomme, qui sert pour introduire de nouveau liquide, lorsque, par suite du prolongement de l'expérience, vient à s'évaporer tout celui dont la couche de coton hydrophile avait été imbibée précédemment.

A l'intérieur de la chambre n. 3, se trouve une petite boîte de carton d'amiante, dans laquelle est placée une spirale métallique (*s*), qui se réchauffe lorsqu'on y fait passer le courant électrique. L'interrupteur à touche (*i*), appliqué à la paroi postérieure de l'appareil, permet, comme je l'ai dit plus haut, d'augmenter ou de diminuer la portion de spirale métallique à travers laquelle passe le courant électrique. En augmentant ou en diminuant ainsi

la résistance, la chaleur qui se développe est plus grande ou moins grande (1).

La chaleur qui émane de la spirale métallique, durant le passage du courant, se propage à la chambre n. 2 de l'appareil, et, de celle-ci, à la chambre n. 1. Le liquide dont est imbibée la couche de coton hydrophile, contenue dans la chambre n. 2, en s'échauffant s'évapore, et ainsi la vapeur d'eau, à travers les trous de la première cloison métallique (a), passera dans le milieu où se trouve l'animal en expérience (chambre n. 1) et y maintiendra un certain degré d'humidité (2).

En graduant auparavant le système, c'est-à-dire en établissant quelle est la température que l'on atteint, à l'intérieur de l'appareil, suivant la longueur de la spirale à travers laquelle on fait passer le courant électrique, on peut obtenir la température que l'on désire et la conserver pendant un temps indéfiniment long. Dans mon cas, je trouvais que pour atteindre et maintenir constante une température déterminée, il faut environ $\frac{1}{2}$ heure. La variation *maximum* que présente cette température, ne dépasse pas $\frac{5}{10}$ de degré.

J'ai employé l'appareil que je viens de décrire pour étudier la contraction du muscle gastrocnémien de grenouille et de crapaud à diverses températures constantes, et dans ces expériences, j'ai pu constater que l'excitabilité du tronc nerveux et du muscle se conserve toujours beaucoup mieux qu'avec les autres méthodes communément suivies que j'ai rappelées plus haut.

NOTE. — Ce même petit appareil peut très bien servir aussi pour l'étude des contractions cardiaques. Il est seulement nécessaire de le disposer en

(1) Je dois cependant faire observer que, pour produire un chauffage convenable de la spirale métallique contenue dans l'appareil que j'ai employé (de 25° à 50° C, environ), il suffisait d'un courant électrique d'une intensité pas très grande; aussi comme je voulais me servir du courant électrique de la rue, je dus interposer, entre l'appareil et la prise de ce courant, une résistance fixe, c'est-à-dire une résistance ordinaire à eau.

(2) Pour empêcher l'obscurcissement de la surface interne de la plaque de verre, on recourt au moyen indiqué par le Prof. Aducco dans la description de son appareil pour la circulation artificielle du cœur isolé (*Arch. ital. de Biol.*, t. LXVI, p. 155) et qui consiste à enduire de savon (préférentiellement de savon de Marseille) la plaque de verre et à la nettoyer ensuite avec un chiffon en la frottant soigneusement jusqu'à ce que le verre soit redevenu net et bien poli.

sens horizontal et de pratiquer, dans le guichet de verre, une petite fente suffisante pour faire passer le fil qui doit unir la pointe du cœur de la grenouille à la plume écrivante.

En outre, comme le principal avantage de l'appareil est de conserver l'animal dans un milieu à température constante et riche de vapeur d'eau, de manière que ne puisse se produire l'exsiccation du tronc nerveux ou du muscle mis à découvert pour être stimulés, il est évident que cet appareil est préférable aussi aux autres dispositifs ou appareils en usage pour l'étude de la contraction des muscles squelettiques ou du cœur *in situ* d'animaux à sang chaud. Pour l'approprier à ce genre de recherches, il suffira d'y apporter les modifications concernant surtout la possibilité et l'opportunité d'appliquer, dans des cas déterminés, la respiration artificielle à l'animal soumis à l'expérience; ce qui peut être obtenu d'une manière relativement facile.

Sur les troubles de thermorégulation dans la fatigue (1).

RECHERCHES et OBSERVATIONS du Dr G. VIALE, Médecin militaire.

Dans la *Contribution à l'étude de la genèse de la fatigue* (2), j'exprimais l'opinion que la genèse de la fatigue devait être recherchée dans la consommation des réserves d'eau de l'organisme, ce qui entraînait l'accumulation, dans le sang, des toxines de la fatigue et l'apparition de troubles dans la thermorégulation.

La thermorégulation dans l'organisme, durant le travail, est obtenue, soit au moyen des nerfs vaso-moteurs, qui, par leur jeu alterné, faisant varier la quantité de sang circulant à la périphérie, règlent la dispersion de la chaleur, soit au moyen de la variation du rythme cardiaque, qui, comme les vaso-moteurs, influe sur la masse du sang qui, dans l'unité de temps traverse la périphérie, soit aussi au moyen du rythme de la respiration qui augmente ou diminue la masse d'air qui traverse l'arbre respiratoire, soit encore au moyen de la variation des combustions organiques internes, qui, dans la fatigue, se manifeste par la dépression de toutes les activités spécifiques, glandulaires et nerveuses, soit enfin, et principalement, au moyen de l'élimination d'eau, ou dans la phase insensible, par les poumons et par la peau, ou dans la phase sensible, par les glandes sudoripares.

Et ce dernier facteur a une importance d'autant plus grande qu'il est aussi le véhicule qui exporte hors de l'organisme les toxines (ou produits cataboliques) qui peuvent s'y former dans le travail musculaire.

Durant le travail intense, il ne s'élimine pas seulement de l'eau,

(1) *Giorn. della R. Accad. di Med. di Torino*, vol. LXV, p. 251, 1917.

(2) *Rend. Accademia Lincei*, vol. XXII, 1913.

mais, comme je l'ai démontré ailleurs (*loc. cit.*), beaucoup de chlorure sodique, et cela pour des raisons osmotiques. En effet, s'il se perdait seulement de l'eau, la concentration moléculaire du sang augmenterait de beaucoup, au détriment de la vitalité des tissus.

Conséquemment, dans mes simples recherches, j'ai pensé à examiner comment se comporte l'organisme humain, lorsque, dans la fatigue, on administre, soit de l'eau pure, soit de l'eau mêlée à du chlorure de sodium, comparativement à l'organisme qui travaille sans prendre aucun liquide. Pour les conditions de lieu et de temps, je n'ai déterminé que la température et l'état subjectif des individus.

Il s'agit en général de marches en montagne, et tous (moi y compris) avaient une charge d'environ 15 kg. Ceux qui devaient boire consommaient la ration suivant les besoins qu'ils en ressentaient durant la marche. La solution saline employée était presque isotonique au sang (0,8 ‰).

Il serait fastidieux de rapporter toutes les observations qui furent faites; et, comme elles concordent parfaitement, je me contente de citer ici, comme exemple, deux expériences, pour qu'on voie comment dans l'exécution du même travail, se comportent les divers groupes de soldats, et une table qui démontre comment se comporte le même individu dans les diverses conditions expérimentales.

EXPÉRIENCE du 27 juillet 1916. — De Campomulo à Valstagna. On part à 3 heures du matin; on arrive, après une marche très fatigante, à 11 heures.

Individus	Température		Conditions de l'expérience
	avant	après	
Vid.	36,8	37,6	Sans boisson
Gran.	36,7	37,4	Id.
Zai.	36,7	37,5	Id.
Carb.	36,8	37,1	Il boit 1000 cm ³ d'eau
Mar.	36,6	37	Id.
Piz.	36,7	37	Id.
Viale	36,4	36,8	Il boit 1000 cm ³ de NaCl 8 ‰
Bal.	36,6	37,1	Id.
Torn.	36,7	37	Id.

EXPÉRIENCE du 11 août 1916. — De Molini di Noacco à Fogliano.

On part à minuit; on arrive à 5 heures.

Individus	Température		Conditions de l'expérience
	avant	après	
Viale . . .	36,4	37,3	Aucune boisson
Torn. . . .	36,8	37,5	Id.
Nar.	36,7	37,4	Id.
Laz.	36,8	37,3	Id.
Piz.	36,5	37	Il boit 1000 cm ³ d'eau
Car.	36,7	36,9	Id.
Za.	36,8	37,1	Id.
Bal.	36,7	37	Id.
Vid.	36,6	37	Il boit 1000 cm ³ de NaCl 8 ‰
Glos.	36,7	37	Id.
Gran.	36,8	37	Id.
Bern.	36,3	36,8	Id.

Viale.

Heures de marche	3,30	5,00	2,00	5,00	3,30	3,30	3,30	4,00	6,00	8,00
Conditions expérimentales	—	—	—	—	1000 cm ³ H ₂ O	id.	id.	1000 NaCl 8 ‰	id.	id.
Température avant	36,5	36,7	36,5	36,4	36,4	36,5	36,5	36,7	36,6	36,4
après	37,2	37,3	37	37,3	36,8	37	36,8	37,8	36,9	36,8

Tornotti.

Heures de marche	3,30	3,30	6,00	5,00	3,30	3,30	5,00	4,00	2,00	8,00
Conditions expérimentales	—	—	—	—	1000 cm ³ H ₂ O	id.	id.	id.	1000 NaCl 8 ‰	id.
Température avant	36,6	36,5	36,5	36,8	36,7	36,7	36,5	36,6	36,6	36,7
après	37,2	37	37,5	37,5	37	37	37	36,9	36,8	37

D'après les expériences qui ont été exécutées, on voit que, durant la fatigue:

1° les soldats qui ne boivent pas présentent de l'hyperthermie;
2° les soldats qui boivent de l'eau, à dire vrai, ne présentent pas des élévations de température qui dépassent les élévations normales. J'ai cependant observé (et, ailleurs (*loc. cit.*), je l'ai démontré pondéralement) que l'ingestion d'eau, dans ces conditions, provoque une abondante et immédiate sudation;

3° les soldats qui boivent de la solution isotonique de sel ne présentent pas d'hyperthermie.

En outre, j'ai souvent observé que l'urination est très peu abondante chez ceux qui ne boivent pas, moyenne chez ceux qui boivent de l'eau, et plutôt abondante chez ceux qui boivent la solution saline.

Mais ce qui ne peut s'exprimer par des chiffres, et, au point de vue pratique, est extrêmement intéressant, c'est la diversité des conditions subjectives.

Tandis que, dans les deux premiers groupes, la fatigue est ressentie, et quelquefois à un haut degré, dans le troisième groupe les conditions subjectives sont toujours excellentes et la fatigue n'est ressentie que dans une très faible mesure.

La concentration osmotique du sang est constante en vertu des systèmes régulateurs, dont le rein et la peau sont les organes les plus importants, l'eau et le chlorure de sodium les éléments essentiels.

Durant la fatigue, comme il s'élimine continuellement et abondamment de l'eau par la peau et par les poumons, l'organisme, si l'on n'ingère pas de liquides, devra, après avoir épuisé ses réserves d'eau, éliminer aussi du chlorure sodique; mais il arrivera un moment où, par suite des nécessités hydrauliques de la circulation, il ne pourra plus se perdre d'eau, et alors se manifesteront des troubles thermorégulateurs, qui, dans des conditions particulières, peuvent être véritablement graves.

L'ingestion d'eau pure pourra alors apporter quelque soulagement, mais, comme elle tendrait à diluer la concentration saline du sang, l'eau est éliminée au plus vite, avec un avantage très éphémère en faveur de l'organisme.

Il semble que la dilution du sang excite l'activité des glandes sudoripares. D'après d'anciennes expériences (1), on sait déjà que

(1) Cfr. WAGNER, *Med. Wörterbuch*.

l'injection d'eau dans les veines d'un cheval est une cause de sudation, phénomène récemment confirmé chez le chat par Montuori (1). Et moi aussi (*loc. cit.*) j'ai démontré, par voie indirecte, que l'eau ingérée dans les dernières phases d'un travail long et fatigant est immédiatement éliminée par la sueur.

Conséquemment l'eau empêchera l'hyperthermie de se produire, ce qui constitue déjà un avantage. En effet, dans l'organisme hyperthermique, les oxydations ont lieu d'une manière beaucoup plus tumultuaire; et par conséquent, plus les produits cataboliques (ou toxines) mis en liberté dans l'unité de temps sont abondants, plus facilement viennent à se consommer les réserves de graisses et de glycogène, qui sont toujours notables dans l'organisme. La fatigue ne se produit pas à cause de la consommation du matériel combustible (il serait beaucoup plus facile alors de l'éviter), mais plutôt parce que, dans le travail, il se forme des produits spéciaux qui entravent le développement normal des fonctions vitales et qui agissent tout particulièrement sur le système nerveux, sur le cœur et sur le rein (2).

Si, maintenant, à l'organisme qui se fatigue, nous donnons une solution saline isotonique, nous permettrons ainsi, au liquide ingéré et absorbé, de pouvoir se maintenir dans la circulation et de se distribuer dans le lieu et dans le temps au fur et à mesure des besoins qui se feront sentir. Certainement notre pensée se porte vers la classique expérience de Ranke (lavage du muscle fatigué avec une solution saline et restauration consécutive), qui, dans notre cas, s'accomplirait, non sur le muscle, mais sur l'ensemble de l'organisme. Nous trouverons une confirmation de cette idée dans le fait que, en buvant la solution salée, non seulement on évite les hyperthermies, mais on met en jeu l'activité fonctionnelle rénale, qui élimine certainement une grande quantité de toxines. Nous savons par les recherches de Cow (3) que, en ingérant une certaine quantité de solution physiologique, on détermine une abondante diurèse.

Si, pratiquement, on ne trouve pas agréable la pure solution saline (d'après mon expérience, elle est agréable au goût de l'individu fatigué), on pourra la remplacer par du bouillon, et avec

(1) *Arch. di Fisiol.*, 1911.

(2) A la suite de fatigues, on a constaté des albuminuries (Marcacci) et même de véritables altérations anatomiques rénales (Guerrini).

(3) *Journ. of Am. med. Ass.*, décembre 1915.

un certain avantage, étant donné que, outre les propriétés osmotiques, le bouillon possède aussi quelques propriétés pharmacodynamiques, puisqu'il contient des substances extractives qui peuvent agir favorablement sur le cœur et sur le rein.

Dans ma pratique de médecin de bataillon, j'ai souvent appliqué ces principes.

J'observais des fièvres éphémères que, tout d'abord, je regardais comme rhumatismales, tandis que, dans la suite, il est devenu évident pour moi qu'elles avaient leur origine dans une fatigue excessive. Elles disparaissent en effet avec le repos.

J'ai spécialement observé ces hyperthermies dans les temps et dans les lieux où l'eau manquait. Elles étaient très fréquentes au mois de juin sur le haut plateau d'Asiago. Ce sont des fièvres qui, objectivement, passent inobservées, et qui se révèlent au médecin parce que l'individu qui en souffre se présente à lui en accusant une grande faiblesse.

Rarement on a, au contraire, un état d'hyperexcitation. C'est peut-être en vertu de ce *feu* que parfois s'accomplissent allègrement des actes qui tiennent du fantastique, parce qu'ils démontrent, chez l'homme qui les accomplit, une source imprévue d'énergie.

Or, chez ces soldats tenus au repos, il suffit d'une bonne quantité d'eau (mieux encore de bouillon) pour que, même sans travailler, ils entrent en sudation, et pour que la fièvre disparaisse en quelques heures.

En conclusion: les troubles de thermorégulation que l'on observe dans la fatigue sont dus à l'épuisement des réserves d'eau de l'organisme; en effet ils n'apparaissent pas si on ingère de l'eau.

Une solution saline isotonique semble meilleure, parce que, à l'avantage d'empêcher des troubles régulateurs, elle unit celui de stimuler la fonction rénale et d'alléger un peu la sensation de fatigue.

Les oscillations physiologiques journalières de la pression osmotique de la bile comparées avec les oscillations physiologiques journalières de la température du corps.
— *Contribution à la connaissance des mécanismes de régulation osmotique* (1).

NOTE du D^r B. BRUNACCI.

(Institut de Physiologie de l'Université de Rome,
dirigé par le Prof. L. Luciani).

Pour compléter les recherches que j'ai exécutées en 1911 (2) sur une malade de la clinique chirurgicale de Sienne, — opérée depuis quelque temps de cholédochotomie, par le Prof. D. Biondi, — afin d'observer les variations que le jeûne ou l'alimentation exclusivement protéique ou grasse, ou l'alimentation avec des hydrates de carbone pouvaient apporter dans les propriétés physico-chimiques de la bile, j'ai fait aussi quelques expériences sur les oscillations physiologiques journalières de la concentration moléculaire du même liquide, soit durant le jeûne, soit durant une alimentation mixte, qui, les jours d'expérience, fut naturellement toujours la même.

Les moyennes des résultats obtenus les deux jours de jeûne et les 5 jours de diète mixte sont résumées, pour ce qui se rapporte à la concentration moléculaire, dans les deux petits tableaux ci-après. On y observe que *les oscillations physiologiques journa-*

(1) *Rendiconti della R. Accad. dei Lincei (Cl. Sc. fis., mat. e nat.)*, vol. XXVI, serie 5^a, 2^e sem., p. 300-304, 1917.

(2) *Atti della R. Accademia dei Fisiocritici in Siena*, n. 1-2, 1912, et *Arch. ital. de Biol.*, t. LVIII, p. 367, 1912.

lières de la concentration moléculaire de la bile humaine durant le jeûne suivent, très approximativement, les oscillations journalières de la température du corps, telles qu'elles résultent des études de Benedict et Snell (v. fig. 1 et 2).

TABLEAU I.

Bile dans le jeûne							
Heures	18	22	2	6	10	14	18
Δ	0°,560	0°,557	0°,540	0°,552	0°,560	0°,552	0°,560

TABLEAU II.

Bile dans l'alimentation mixte							
Heures	18	22	2	6	10	14	18
Δ	0°,580	0°,576	0°,568	0°,574	0°,566	0°,574	0°,580

Si, en effet, on représente graphiquement les données concernant la concentration moléculaire de la bile, durant le jeûne, obtenues en analysant, avec la méthode cryoscopique, les quantités sorties par la fistule dans chaque période successive de 4 heures, et si l'on reporte sur le même graphique, et en coïncidence avec les mêmes heures, les données analytiques de la température du corps, telles qu'elles résultent des recherches de Benedict et Snell (1), chez l'homme, également à jeun, on constate une analogie si parfaite qu'elle fait penser qu'elle ne doit pas être seulement accidentelle (fig. 3) (dans la fig. 1, on a fait commencer la courbe de Benedict et Snell à 7 heures du soir, comme les autres courbes données par ces mêmes auteurs (*loc. cit.*)).

Cette ressemblance complète ne s'observe plus, au contraire, si

(1) BENEDICT et SNELL, *Pflüger's Archiv*, 88-492, 90, 33, 1902 et L. LUCIANI, *Fisiol. dell'uomo*, vol. V, 4^a ediz.

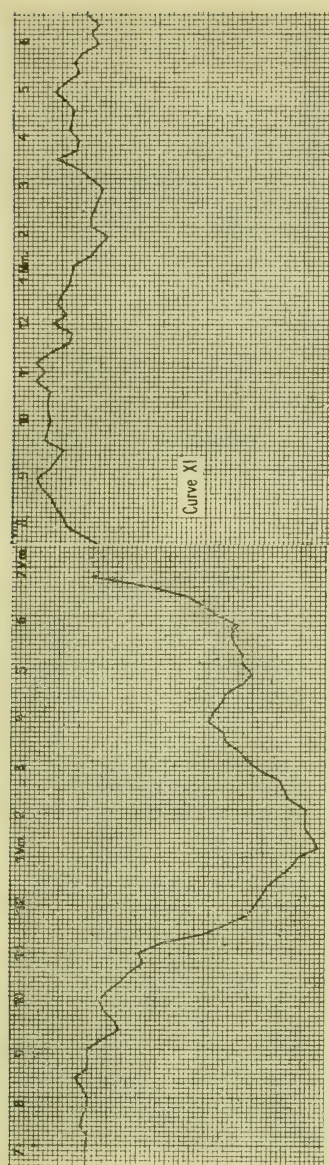


Fig. 1. — Le cours de la température journalière de l'homme à jeun (suivant Benedict et Snell).

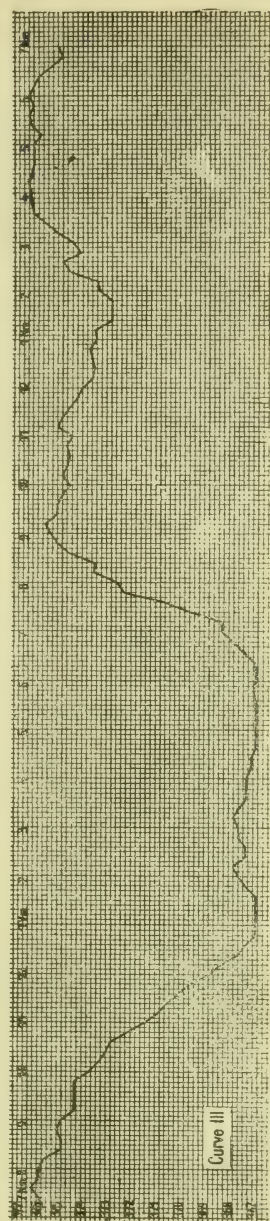


Fig. 2. — Le cours de la température journalière de l'homme durant l'alimentation mixte (suivant Benedict et Snell).

l'on compare la courbe de la température durant une alimentation mixte (qui ne diffère pas substantiellement de celle du jeûne (fig. 1 et 2)) avec le graphique des oscillations de la pression osmotique de la bile durant cette même alimentation, bien que, dans

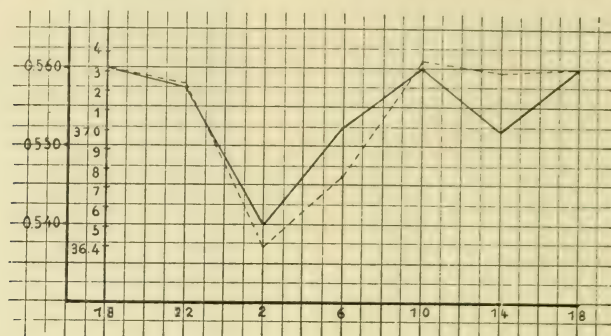


Fig. 3. — Les oscillations journalières de la concentration moléculaire de la bile humaine dans le jeûne (ligne continue) et celles de la température du corps dans le jeûne (ligne à petits traits) (La ligne de la température a été prise de la fig. 1).

ce cas également, on rencontre une évidente diminution de la pression osmotique de la bile de 7 heures du soir à 2 heures du matin, diminution qui pourrait être comparée à celle qui, à ces mêmes heures, s'observe aussi dans la température du corps (fig. 4).

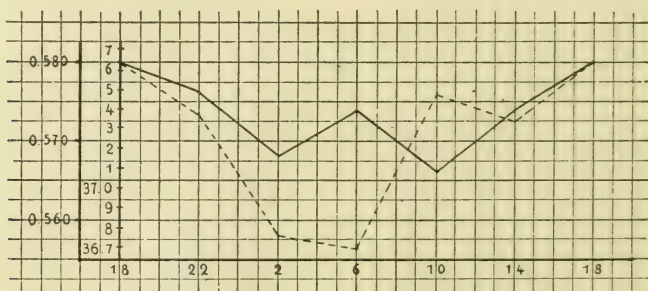


Fig. 4. — Les oscillations journalières de la concentration moléculaire de la bile humaine dans l'alimentation mixte (ligne unie) et celles de la température du corps dans l'alimentation mixte (ligne à traits) (La ligne de la température est déduite de la fig. 2).

L'explication vraisemblable de ce différent mode de se comporter des oscillations physiologiques journalières de la pression osmo-

tique de la bile durant une alimentation mixte peut se trouver dans l'influence que cette alimentation exerce sur la pression, bien qu'en petite mesure, ainsi qu'il est résulté de mes recherches à ce sujet.

Suivant Montuori, le surchauffage artificiel du corps d'un animal diminuerait la concentration moléculaire de son sang. Le même phénomène s'observerait également, si, au lieu de réchauffer l'animal, on pratiquait sur lui la transfusion du sang d'un animal surchauffé. Cela ressort avec évidence du tableau que je tire du travail de Montuori (1).

Variations du point de congélation du sang.

	Après le réchauffement direct				Après la transfusion de sang de chien réchauffé		
	Avant le réchauffement	Après le réchauffement	Différence en moins		Avant la transfusion	Après la transfusion	Différence en moins
I	$\Delta = 0^{\circ},639$	$0^{\circ},563$	$0^{\circ},076$	I	$\Delta = 0^{\circ},605$	$0^{\circ},564$	$0^{\circ},031$
II	" $= 0^{\circ},550$	$0^{\circ},425$	$0^{\circ},125$	II	" $= 0^{\circ},580$	$0^{\circ},550$	$0^{\circ},030$
III	" $= 0^{\circ},625$	$0^{\circ},540$	$0^{\circ},085$	III	" $= 0^{\circ},618$	$0^{\circ},570$	$0^{\circ},048$
IV	" $= 0^{\circ},692$	$0^{\circ},585$	$0^{\circ},107$	IV	" $= 0^{\circ},572$	$0^{\circ},560$	$0^{\circ},012$
V	" $= 0^{\circ},550$	$0^{\circ},498$	$0^{\circ},052$				

A cette diminution de la concentration moléculaire du sang d'animaux réchauffés correspondrait, suivant cet auteur, une sudoration manifeste, qu'on peut obtenir aussi en diminuant expérimentalement la concentration moléculaire du sang (2).

Suivant les recherches susdites il existerait donc un rapport entre la concentration moléculaire du sang et le réchauffement

(1) MONTUORI A., *Ricerche biotermiche*, Napoli, tip. Giannini, 1904, p. 97 e *Arch. ital. de Biol.*, t. LXII, p. 383.

(2) *Arch. di Fisiol.* IX, 439, 1911.

expérimental du corps d'un animal, avec lequel coïnciderait aussi la formation de substances spéciales.

Le rapprochement que j'ai cru pouvoir établir entre les oscillations physiologiques journalières de la pression osmotique de la bile humaine et les oscillations journalières de la température du corps n'est donc pas arbitraire, mais il concorderait aussi avec les résultats obtenus par Montuori en analysant le sang de chiens surchauffés.

Et puisque, de ce rapprochement, ressort une analogie si évidente entre le cours journalier des deux courbes — c'est-à-dire de celle qui représente la pression osmotique de la bile durant le jeûne et de celle qui représente la température du corps —, il m'a semblé qu'on pouvait logiquement supposer que, tandis que le sang, durant l'augmentation de la température corporelle, diminuait dans sa concentration, les substances osmotiquement actives qu'il contenait auparavant s'éliminaient à travers la bile, et probablement aussi à travers d'autres liquides organiques, tels que la salive, le suc pancréatique, le suc gastrique, le suc entérique, etc.

Toutes les sécrétions représenteraient donc des voies d'élimination des substances osmotiquement actives qui, par suite de l'augmentation de température, ne se trouveraient plus dans le sang. *Le mécanisme de la régulation osmotique de l'organisme, en rapport avec les oscillations physiologiques journalières de la température du corps, manifesterait ainsi un de ses facteurs également, par le moyen des sécrétions externes.*

Les résultats que j'ai obtenus en analysant les oscillations physiologiques journalières de la pression osmotique de la salive mixte humaine (1) pourraient aussi trouver une explication plus complète dans la nouvelle fonction supposée, sans infirmer aucunement, pour cela, les rapports sûrement établis entre les variations de la concentration moléculaire des liquides digestifs et l'introduction des aliments. Et même, en considérant l'influence que ces derniers exercent sur les premiers, et en pensant, en outre, à l'importance des facteurs psychiques sur les sécrétions digestives, on comprendrait que l'influence, que les légères modifications journalières de la température du corps pourraient exercer sur la concentration moléculaire du sang, vint à se trouver masquée en grande partie. Et, conséquemment, les résultats obtenus de l'analyse des liquides digestifs après l'alimentation, ou même durant le jeûne, pourraient

(1) *Arch. di Fisiol.*, VI, 153, 1909.

ne pas être si évidents que pour la bile durant le jeûne. En outre, comme ce liquide ne semble pas ressentir notablement les influences psychiques, il pourrait, durant le jeûne, manifester d'une manière plus évidente les influences que les oscillations de la température du corps exerceraient sur la concentration moléculaire du sang. De plus, on sait que, parmi les divers liquides de l'organisme, la bile est précisément celui qui ressemble le plus au sang par la stabilité relative de sa concentration moléculaire.

Il me semble, en outre, qu'on pourrait également rapporter partiellement à cet ordre d'idées le résultat que j'ai obtenu en comparant la concentration moléculaire de la salive mixte humaine durant l'été et durant l'hiver (1), car, de ces recherches, il est résulté que, durant l'été, la salive mixte est plus concentrée que pendant l'hiver, comme on le voit par les données suivantes:

Été	. . . $\Delta = 0,176$	(moyenne de 16 déterminations)
Hiver	. . . $\Delta = 0,150$	„ 32 „

sans oublier, certainement, dans ce cas, l'autre facteur, peut-être principal, du phénomène, c'est-à-dire la perte plus grande d'eau, pendant l'été, à travers la peau et par les voies urinaires.

Je me propose de poursuivre l'études des oscillations journalières de la pression osmotique des différents liquides de l'organisme, en relation avec les oscillations journalières de la concentration moléculaire du sang et avec les oscillations journalières de la température du corps, pour voir s'il est possible d'apporter de nouvelles confirmations expérimentales à l'hypothèse susdite.

(1) *Arch. di Fisiol.* 6, 1909.

*Sur le développement
des œufs de "Strongylocentrotus lividus",
soumis à l'action du suc exprimé du sperme homogène (1).*

RECHERCHES du Prof. C. FOÀ,

Directeur de l'Institut de Physiologie de l'Université de Messine (2).

Pour étudier les bases cellulaires de l'hérédité dans les premiers instants de la vie de l'individu, on a appliqué, sur les êtres vivants les plus différents, les méthodes de recherche les plus diverses. L'intime mécanisme de la fécondation, en étroite connexion avec le problème de l'hérédité, a été étudié très à fond du côté morphologique, mais non moins importantes sont les nombreuses recherches faites dans le but d'étudier les facteurs chimiques qui déterminent ou qui accompagnent le développement de l'œuf. Le fait que des fragments d'œufs privés de noyau peuvent être fécondés n'exclut pas que, dans le noyau de l'œuf, réside la base héréditaire des caractères maternels, comme tendirent à le démontrer les expériences de Boveri (3). Mais la plupart des observateurs s'appliquèrent à examiner quelle est l'importance du spermatozoaire et de ses diverses parties dans l'embryogenèse; et c'est ce qui donna origine aux recherches les plus intéressantes. Par diverses voies on arriva au concept que le spermatozoaire agit moins comme entité morphologique que par les substances chimiques qui le constituent. La possibilité de provoquer le dévelop-

(1) *Pubblicazioni della Stazione Zoologica di Napoli*, vol. II, p. 67-75, 1917.

(2) Ces recherches ont été faites dans la Station Zoologique de Naples, Section Physiologique, dirigée par le Prof. F. Bottazzi.

(3) BOVERI TH., *Ueber die Befruchtungs- und Entwicklungsfähigkeit kernloser Seeigel-eier und über die Möglichkeit ihrer Bastardirung* (Arch. Entw. mech., Bd. II, n. 394, 1895).

pement d'œufs d'échinodermes avec du sperme d'animaux d'une autre espèce induisit Kupelwieser (1) à penser que tout spermatozoaire contient une substance identique, capable d'exciter la division de l'œuf.

Dans cette apparente hybridation, la substance chromatinique du spermatozoaire étranger n'entre pour rien dans la cinèse de la segmentation de l'œuf, dont elle ne serait que l'excitatrice.

Frank R. Lillie (2) adopta une méthode ingénieuse pour soustraire l'œuf à l'action du spermatozoaire après la lui avoir fait subir pendant un temps très court. Les œufs de *Nereis* en contact avec le spermatozoaire homogène éliminent une substance gélatineuse et leur vésicule germinative entre en mouvement pour expulser les globules polaires. Lorsqu'on centrifuge les œufs, la gélatine s'accumule au pôle supérieur et tend à s'isoler par étranglement, entraînant avec elle des parties plus ou moins grandes de la tête du spermatozoaire, suivant le degré de pénétration de celui-ci. Le noyau, très ductile et très allongé, peut ainsi être brisé à diverses hauteurs et une partie plus ou moins grande du système chromatique entre dans l'œuf, tandis que le reste, avec la portion intermédiaire et la queue, est éliminé. *Il peut arriver que tout le spermatozoaire soit éliminé et que, toutefois, son seul contact ait produit la division de l'œuf*; la vésicule germinative entre en mouvement et les deux globules polaires sont éliminés. Dans ce cas on n'observe ni pronucléus mâle ni spermaster.

Si les expériences de Kupelwieser tendent à démontrer que le spermatozoaire provoque la division de l'œuf en vertu de substances chimiques qu'il contient, les recherches de F. R. Lillie induiraient à croire que la seule présence temporaire du spermatozoaire, en contact fugace avec l'œuf, suffirait à faire entrer celui-ci en segmentation.

Quelques auteurs recherchèrent directement si, des spermatozoaires, on pouvait extraire une substance capable de déterminer le développement des œufs d'échinides. J. B. Pieri (3) appelle

(1) KUPELWIESER H., *Entwicklungserregung bei Seeigeleiern durch Molluskensperma* (Arch. Entw., Bd. XXVII, p. 434, 1909). — *Weitere Unters. ueber Entwicklungserregung durch stammfremde Spermien, insbesondere über die Befruchtung der Seeigeleier durch Wurm-sperma.*

(2) LILLIE FRANK R., *Studies of fertilisation in "Nereis"*. — III. *The morphology of the normal fertilisation of "Nereis"*. — IV. *The fertilisation power of portions of the spermatozoön* (Journ. Exp. Z., vol. XII, p. 413, 1912).

(3) PIERI J. B., *Un nouveau ferment soluble: l'ovulase* (Arch. Z. Exp., 3, t. VII, Notes (Revue, p. 29, 1899).

ovulase une substance qu'il aurait extraite du sperme de *Strongylocentrotus lividus* et de *Echinus esculentus* en le secouant avec de l'eau de mer ou avec de l'eau douce, obtenant ensuite un liquide filtré dans lequel les spermatozoaires étaient fragmentés et immobiles. Cette *ovulase*, qui, dans le concept de Pieri, devrait agir comme un ferment, produirait la segmentation de l'œuf. Mais l'auteur lui-même n'exclut pas que quelques spermatozoaires puissent avoir survécu, et il n'a pas mis ses expériences à l'abri de l'objection que des changements osmotiques du milieu aient pu déterminer la division de l'œuf. H. Winkler (1) fit l'extraction du sperme d'*echinus* avec de l'eau distillée, et, après filtration, il ajouta les sels de l'eau de mer jusqu'à atteindre la concentration de celle-ci (4 ‰). L'extrait détermina la partielle et irrégulière division d'un certain nombre d'œufs de *Sphaerechinus* ou d'*Arbacia*. Il n'obtint pas de meilleurs résultats en détruisant et en extrayant les spermatozoaires avec de l'eau de mer, rendue hypertonique en dissolvant dans 100 cm³ de cette eau les sels obtenus de l'évaporation de 400 cm³ d'eau de mer, et en faisant ensuite agir sur les œufs cet extrait redilué avec de l'eau distillée jusqu'à ravoir la concentration de l'eau de mer. W. J. Gies (2), après avoir soulevé quelques justes objections contre les recherches de Pieri et de Winkler, expose une série de ses propres recherches, dont les résultats furent complètement négatifs. Des extraits de testicules d'*Arbacia punctata* ou de *Strongylocentrotus purpuratus*, préparés avec de l'eau distillée, de l'eau de mer à diverses concentrations, de la glycérine, de l'alcool, de l'éther ou avec d'autres moyens, ne provoquèrent aucune segmentation de l'œuf. L'auteur conclut que le sperme ne contient pas d'enzymes capables de provoquer la division de l'œuf, mais il n'exclut pas la possibilité que ces enzymes, tout en existant, n'aient pas pu pénétrer dans l'œuf. J. Loeb (3), pour remédier à cet inconvénient, étudia l'action *sensibilisatrice* du chlorure de strontium sur les œufs d'oursins, et il démontra qu'une permanence des œufs dans une solution

(1) WINKLER H., *Ueber die Furchung unbefruchteter Eier unter der Einwirkung von Extraktivstoffen aus dem Sperma* (Nachr. Ges. Wiss. Göttingen (Math.-Nat.), Heft. II, p. 187, 1900).

(2) GIES W. J., *Do Spermatozoa contain enzyme having the power of causing development of mature ova?* (Amer. Journ. Phys., vol. VI, p. 53, 1901-1902).

(3) LOEB Z., *Die Sensitivierung der Seeigelleier mittels Strontium chlorid gegen die entwicklungs-erregende Wirkung von Zellextracten* (Arch. Entwicklungsmech., Bd. XXX, p. 44, 1910).

$\frac{3}{8}$ M de ce sel les rend si sensibles à l'action du sérum de bœuf qu'elle donne lieu au développement de *Pluteus* et qu'elle facilite la formation de la membrane par l'action du sperme d'*Asteria* tué à 60° ou de l'extrait de cœcum de l'*Asteria* même. Se basant sur ces recherches, T. B. Robertson (1), après sensibilisation avec du chlorure de strontium, traite les œufs de *Strongylocentrotus purpuratus* par un extrait de sperme homogène préparé en lavant avec de l'alcool et de l'éther et en desséchant le précipité acétonique d'un extrait aqueux. Avec cet extrait, l'A. obtient la formation d'une membrane qu'il regarde comme étant en connexion avec le phénomène de la fécondation, bien qu'il accepte l'objection soulevée par Moore, qu'elle ne représente pas la vraie membrane de fécondation, parce qu'elle n'exclut pas la successive formation de l'autre vraie membrane par l'action des spermatozoaires vivants.

Avec une méthode plus compliquée, Robertson isole, de l'extrait aqueux des testicules, une substance soluble dans l'alcali et une autre soluble dans l'acide.

Cette dernière substance serait capable de provoquer, en 24 heures, la division d'une partie des œufs traités, jusqu'à 64 blastomères; mais cette division est irrégulière et accompagnée d'une forte cytolysse.

Le concept qui guida les auteurs que je viens de citer fut celui-là même qui me poussa à faire les recherches que je vais rapporter, et dans lesquelles j'ai voulu éviter de traiter le sperme par des réactifs qui pussent en modifier trop radicalement la constitution physico-chimique. Le concept, que les substances chimiques du sperme puissent provoquer la division de l'œuf sans que la présence du spermatozoaire vivant soit nécessaire, n'équivaut pas à admettre *a priori* que ces substances agissent comme ferments; et, par conséquent, on ne peut pas tirer des conclusions négatives de l'insuccès des expériences dans lesquelles le sperme ou le testicule furent traités avec les méthodes qui servent communément à extraire les ferments des tissus. Il fallait ensuite, au moyen de contrôles opportuns, exclure que les processus de segmentation de l'œuf qui pouvaient se produire fussent dus à des changements éventuels dans la concentration saline du milieu. Je pensai que la méthode d'extraction du sperme qui l'altérerait le moins serait de le soumettre à la pression avec la presse hydrau-

(1) ROBERTSON T. B., *Studies on the Fertilisation of the Eggs of a Sea Urchin, etc.* (Arch. Entwicklungsmech., Bd. XXXV, p. 11, 1912).

lique de Buchner. L'expérience démontra, en effet, que, en mêlant intimement le sable très fin et très pur de diatomées de Kalbaum avec le sperme d'oursins, et en soumettant ensuite la pâte qui en résultait à la pression de 250 atmosphères, on obtenait un liquide qui, par son action sur l'œuf, démontrait que les spermatozoaires avaient été détruits par le sable. En effet, bien qu'il pût être permis de douter *a priori* que les granules, quoique très fins, de ce sable fussent capables de détruire les spermatozoaires, en extrayant leur contenu liquide peu abondant, on doit cependant admettre que le fait se produit réellement, si le liquide extrait provoque la segmentation de l'œuf; à moins de vouloir admettre l'hypothèse, beaucoup plus invraisemblable, que cette segmentation soit produite par la partie liquide et non organisée du sperme.

Partant du concept qu'il doit y avoir deux facteurs nécessaires pour la bonne réussite de l'expérience:

a — rupture mécanique du spermatozoaire et extraction de son contenu avec la moindre altération physico-chimique possible de celui-ci,

b — pénétration de cette substance dans l'œuf,
j'ai cherché à réaliser ces deux conditions.

Résultats obtenus avec le suc exprimé du sperme du *Strongylocentrotus lividus*.

Les testicules de 207 oursins sont recueillis dans un récipient sec et finement triturés avec des ciseaux, de manière à en faire sortir le sperme. En filtrant sur de la gaze à plusieurs doubles, j'obtiens 250 cm³ de sperme. Celui-ci est pétri dans un mortier avec du sable de diatomées de Kalbaum et soumis à pression dans la presse de Buchner; on sépare le liquide exprimé sous 150 atmosphères de celui qu'on obtient avec une pression de 150-250 atmosphères. Ce dernier mesure 45 cm³. On le filtre par aspiration à travers une bougie de Berkefeld et on le tient, la nuit, dans une glacière. Il est très limpide, de couleur citrin clair, de réaction neutre, et son point de congélation est identique à celui de l'eau de mer.

Centrifugé pendant $\frac{1}{2}$ heure dans une centrifuge qui faisait 6000 tours par minute, il ne laisse aucun dépôt.

Dans une expérience précédente, j'avais mêlé le sperme de 162 oursins avec 300 cm³ d'eau de mer, mais le suc exprimé avec la presse de Buchner n'avait pas été filtré à travers une bougie.

Je ne rapporterai donc que les expériences exécutées avec le suc filtré à travers une bougie après avoir été exprimé du sperme non dilué.

On recueillait les œufs mûrs de *Strongylocentrotus* en secouant les ovaires dans un peu d'eau de mer stérilisée et l'on prenait toutes les précautions pour empêcher la souillure par des spermatozoaires.

Les œufs, suspendus à l'intérieur d'un tube d'essai, dans un peu d'eau de mer, étaient secoués modérément pour les débarrasser de la couche de mucus qui les enveloppe (Kupelwieser) et pour les rendre plus facilement perméables au suc spermatique. Dans ce but, ils étaient ensuite sensibilisés avec du chlorure de strontium. La méthode employée fut la suivante:

Immersion des œufs secoués dans $\text{SrCl}_2 \frac{n}{2}$ pendant 4', passage dans le suc spermatique pendant 4 heures, puis dans de l'eau de mer hypertonique suivant Loeb (50 cm^3 d'eau de mer + 8 cm^3 de NaCl 2,5 N) pendant 5' — 30'. De l'eau hypertonique, une portion des œufs était passée, de 5 minutes en 5 minutes, dans 100 cm^3 d'eau de mer. On exécutait le passage des œufs en les aspirant, avec une pipette, de récipients coniques, où on les recueillait facilement sur le fond.

L'expérience de contrôle, plusieurs fois répétée en faisant subir aux œufs secoués tous les passages susdits, sauf le passage dans le suc spermatique, démontrèrent qu'ils ne provoquent dans l'œuf aucune tendance à la formation de la membrane, ni à la segmentation.

Par contre, la plupart des œufs traités par la méthode décrite formèrent la membrane peu de temps après l'immersion dans de l'eau de mer (20'-30'), et un grand nombre d'entre eux commencèrent bientôt une régulière segmentation, qui, au bout de 48 heures, donna lieu à des formations de gastrula.

Un petit nombre d'œufs atteignirent le stade de *pluteus*, mais la plupart des formations de gastrula furent bientôt soumises à des processus cytolytiques qui en arrêtaient le développement. Des tentatives de fécondation avec du suc spermatique de *Strongylocentrotus lividus* sur des œufs de *Spharechinus granularis* restèrent infructueuses. Un très petit nombre d'œufs formèrent la membrane, mais, bientôt, de rapides et graves processus cytolytiques s'y montrèrent prédominants, tandis que la grande majorité des œufs ne subirent aucune modification.

Ces tentatives avaient pour but de comparer les *pluteus* hybrides

qu'on pouvait rencontrer avec ceux qu'on obtient par la *fécondation* homogène, afin d'établir si le suc spermatique était capable d'imprimer à la larve les caractères paternels.

L'insuccès de cette dernière recherche ne nous permet pas de différencier l'action du suc spermatique de celle des nombreux autres moyens avec lesquels on parvient à déterminer la segmentation de l'œuf.

Mais il ne s'agit pas d'un agent ordinaire de segmentation parthénogénétique; on est induit à le croire d'après la preuve suivante: si, dès que la membrane est formée par l'action du suc spermatique, on la brise en secouant les œufs et que l'on soumette ces derniers, ainsi traités, à l'action de spermatozoaires vivants, il ne se forme pas de nouvelle membrane de fécondation.

On sait, au contraire, d'après les expériences de Loeb, que, lorsqu'on brise, en la secouant, la membrane qui s'est formée par l'action d'acides gras, il se reforme une seconde membrane, si l'œuf est fécondé avec des spermatozoaires vivants. Loeb démontra aussi que les différents blastomères dérivant de la division parthénogénétique provoquée par des solutions salines sont individuellement fécondables avec des spermatozoaires.

De mes expériences, on peut donc tirer la conclusion que *le suc exprimé du sperme d'oursins à 200-250 atmosphères, avec la presse de Buchner, lorsque son action est précédée de celle du léger secouement des œufs et du chlorure de strontium, et suivie de celle d'une solution hypertonique, est capable de déterminer la segmentation régulière de l'œuf de la même espèce jusqu'au stade de gastrula, et, dans quelques cas, même jusqu'au stade de pluteus.*

Le fait constaté par Loeb, par Bataillon et par d'autres auteurs, que le sérum de sang ou des substances obtenues de divers tissus peuvent provoquer la division de l'œuf, ne nous permet pas d'attribuer au suc spermatique une action fermentative ou catalytique spécifique dans le sens de Pieri.

Bataillon (1), auquel on doit un grand nombre d'intéressantes

(1) BATAILLON E., *Les croisements chez les Amphibiens au point de vue cytologique* (C. R. Acad. Sc. Paris, vol. CXLVII, p. 642, 1908). — *L'embryogenèse complète provoquée chez les Amphibiens par piqure de l'œuf vierge. Larves parthénogénétiques de Rana fusca* (Ibid., vol. CL, p. 996, 1910). — *Les deux facteurs de la parthénogenèse traumatique chez les Amphibiens* (Ibid., vol. CLII, p. 920, 1910). — *La parthénogenèse expérimentale chez Bufo vulgaris* (Ibid., vol. CLII, p. 1120, 1916). — *L'embryogenèse provoquée chez l'œuf vierge d'Amphibiens par inoculation de sang ou de sperme de Mammifère.* — *Parthénogenèse traumatique et*

expériences sur la parthénogenèse expérimentale des œufs d'amphibies, distingue, pour ces œufs, l'*activation* à la segmentation (dans le sens de Loeb) — qu'il obtint aussi avec des coups de courant induit ou avec le chloroforme — de la tendance à la vraie et propre embryogenèse, qui, pour les amphibies, ne s'obtient qu'en faisant agir sur l'œuf des substances d'origine nucléaire (catalysateur noyau).

La segmentation produite dans mes expériences par le suc spermatique doit-elle être identifiée avec l'activation dans le sens de Loeb, ou bien correspond-elle à l'embryogenèse dans le sens de Bataillon?

Comme il a été dit plus haut, les œufs traités par le suc spermatique ne peuvent pas être fécondés par le spermatozoaire, contrairement à ceux qui sont traités par des acides gras ou par des solutions hypertoniques; et cela fait croire qu'il existe une différence entre les deux procédés. Toutefois cette expérience ne suffit pas pour prouver que les deux espèces de segmentation soient nettement distinctes; car on sait que les œufs d'Échinodermes, traités par les méthodes les plus diverses, peuvent donner lieu à un développement parthénogénétique complet jusqu'au stade d'animal parfait (Délage) (1). L'absence de l'élément mâle se révèle par le nombre différent des chromosomes dans les larves parthénogénétiques (2), mais elle n'empêche pas les œufs de se développer complètement. Seule, l'expérience d'hybridation que j'ai tentée aurait pu différencier l'action du suc spermatique de celle des autres agents activateurs de la segmentation de l'œuf; mais l'expérience n'ayant pas réussi, il faudra la répéter sur d'autres espèces animales chez lesquelles on puisse mieux distinguer les caractères héréditaires, et chez lesquelles, surtout, l'œuf n'ait pas, comme chez les Échinodermes, une grande tendance à la parthénogenèse.

Les œufs d'amphibie étudiés par Bataillon seront l'objet de

imprégnation sans amphimixis (Ibid., vol. CLII, p. 1211, 1911). — *La parthénogenèse des Amphibiens et la "fécondation chimique"*, de Loeb (Ann. Sc. Nat. Z., 9, tome XVI, p. 249, 1912).

(1) DELAGE Y., *Les vrais facteurs de la parthénogenèse expérimentale* (Arch. Z. exp., 4, tome VII, p. 445, 1908).

(2) DEHORM A., *Sur le nombre des chromosomes dans les larves parthénogénétiques de Grenouille* (C. R. Acad. Sc. Paris, vol. CLII, p. 1123, 1911).

BRACHET A., *Études sur les localisations germales et leur potentialité réelle dans l'œuf parthénogénétique de Rana fusca* (Arch. Biol., t. XXVI, p. 337, 1911).

recherches, que j'exécuterai dès que j'en aurai la possibilité, dans le but de différencier le développement provoqué par des substances extraites du sperme, de celui qui est provoqué par du matériel nucléaire d'autre origine.

Il sera peut-être possible de pénétrer plus avant, par ce moyen, dans l'étude de l'intime mécanisme morphologique et chimique de la fécondation, en partant du concept qu'on ne peut certainement pas n'attribuer au spermatozoaire que la seule fonction d'un catalyseur, si l'on pense qu'il imprime au nouvel individu les caractères paternels.

Sur la fonction des deux oreilles dans l'audition des sons ⁽¹⁾.

RECHERCHES du Prof. A. STEFANINI.

(Institut Technique de Pise).

Je n'ai point l'intention de traiter ici, dans toute son ampleur, le problème de la fonction des deux oreilles dans l'audition des sons, et je me propose seulement de rapporter les résultats de quelques-unes de mes expériences, lesquels peuvent servir à contrôler plusieurs explications qui ont été proposées touchant le mode de percevoir la direction des sons, et d'exposer quelques appréciations personnelles relativement à l'influence de l'audition binaurculaire sur l'intensité du son.

Sur la direction des sons.

1. — Un résumé assez étendu des recherches exécutées jusqu'en 1908, pour établir de quoi dépend la perception du son, a été publié par le Prof. A. Pochettino (2). De l'ensemble de ces recherches il résulte qu'on a généralement considéré la diverse intensité du son aux deux oreilles et la diverse phase dans laquelle la vibration sonore arrive aux deux oreilles comme constituant les facteurs principaux pour cette perception. Mais aucun de ces facteurs ne peut, à lui seul — d'après les recherches citées —, expliquer les faits dans toute leur généralité. La différence d'intensité, qui peut servir pour les sons aigus, n'a aucune valeur pour les sons graves; la différence de phase, au contraire, n'aurait

(1) *Arch. ital. di Otologia, ecc.*, vol. XXIX, 1918.

(2) *N. Cim.* (5), 19, p. 137, 1910.

d'application que pour ces derniers. Suivant Lord Rayleigh (1), l'organe auditif serait constitué de manière à reconnaître ces deux éléments, et, lorsque l'un cesserait d'agir, l'autre devrait commencer à fonctionner.

Mais tous les expérimentateurs ne sont pas d'accord avec Lord Rayleigh, et L. T. More et H. S. Fry (2) font justement observer que la constitution anatomique de l'oreille interne, telle qu'elle est établie comme base de la théorie Cotugno-Helmholtz, ne permet pas de penser qu'il y ait des éléments capables de reconnaître la phase d'une vibration.

Bien que de nombreuses expériences semblent appuyer l'opinion que la phase puisse effectivement être reconnue, il me semble qu'on peut apporter un argument très simple pour soutenir l'opinion contraire, à savoir que: si la phase influait sur la perception, à chaque changement de distance entre les oreilles et la source sonore devrait correspondre un changement dans la qualité du son perçu; or cela n'arrive jamais dans la pratique.

Très probablement, comme l'a fait observer Munich (3) dans un travail qui n'est point cité par Pochettino, les éléments du jugement sur la direction du son sont nombreux, complexes, et s'appuient mutuellement; et, entre tous, les principaux sont peut-être l'habitude et l'expérience quotidienne, sans lesquelles on ne saurait expliquer comment la direction des sons pourrait être perçue par qui n'a pas les deux oreilles parfaitement égales, et alors que ceux qui sont sourds d'une oreille sont capables, dans la plupart des cas, de juger exactement.

Un cas qui mérite d'être rapporté c'est celui de v. Bezold (4), qui, ayant été affecté pendant longtemps de surdité unilatérale droite, à cause de la présence d'un bouchon de cérumen, continua, pendant 6 semaines environ après sa guérison, à juger faussement, attribuant presque toujours la direction des sons au côté gauche.

Il y a, en outre, la complication qu'introduit dans le phénomène la conduction osseuse du son, qui intervient toujours — avec une importance plus ou moins grande suivant la hauteur du son — alors même que la source est éloignée, et laquelle, comme le fait observer Münnich, doit avoir une plus grande influence pour la localisation des sons aigus que pour celle des sons graves.

(1) *Phil. Mag.* (6), 13, p. 214, 1907.

(2) *Phil. Mag.* (6), 13, p. 452, 1907.

(3) *Beitr. z. Anat. u. Physiol., etc. des Ohres, etc.*, vol. II, p. 5, 1908.

(4) *Zeits. f. Psychol. u. Physiol. der Sinne*, 1, p. 486, 1890.

2. — L'action de la conduction osseuse est mise en évidence par le fait que j'ai mentionné dans la description du rhéotome pendulaire (1), à savoir, que le son que l'on perçoit dans un téléphone appliqué à une oreille se déplace vers l'intérieur de la tête, quand on applique à l'autre oreille un téléphone qui donne un son même beaucoup plus faible.

Je rapporte ici quelques expériences faites pour reconnaître comment varie le déplacement mentionné plus haut, lorsque varie l'intensité relative des deux sons.

Pour le son de 91 vibrations doubles.

INTENSITÉ A L'OREILLE		LOCALISATION DU SON
gauche	droite	
5	0	Nettement dans le téléphone à gauche.
5	1	Il se détache du téléphone et se porte derrière l'oreille gauche.
5	2	Id. id. id.
5	5	Au milieu de la tête, mais on ne comprend pas si c'est vers le front ou vers la nuque.
5	10	Dans la tête, vers la droite.
5	15	Derrière l'oreille droite.
5	60	Id. id.
20	0	Nettement dans le téléphone gauche.
20	1 et 2	Id. id.
20	3	Il se détache du téléphone et se porte derrière l'oreille gauche.
30	de 1 à 4	Nettement dans le téléphone gauche.
30	5	Il se détache du téléphone et se porte derrière l'oreille gauche.

(1) *Arch. it. d'Otol.*, vol. XXVIII, 1917, voir page 245.

Il semble donc que, pour que le son se détache du téléphone, il faut que l'intensité du son à l'autre oreille soit au moins $\frac{1}{6}$ de celui qui doit se déplacer.

3. — La diverse conductibilité spécifique des différentes parties de la boîte crânienne doit avoir une notable influence sur ces phénomènes. En effet, en m'appliquant le pied d'un diapason, donnant 512 vibrations doubles, sur diverses parties de la tête, en des points situés dans le plan qui passe par le sommet et par les deux oreilles, je perçois souvent le son en des points éloignés de celui qui est touché et ordinairement situés du côté opposé de la tête. Il est à remarquer que la dissymétrie que je trouve pour 512 v. d. ne se présente pas pour 64 v. d. Pour ce dernier diapason il faut attendre, avant de faire le contact, que le son ne se perçoive plus par voie aérienne.

Ces anomalies, qui ont déjà formé un objet d'études de la part des otologistes, varient notablement d'une personne à une autre, et, chez quelques-unes, elles font complètement défaut.

4. — En tenant éloignés des oreilles les deux téléphones d'où provenaient les sons, je n'ai jamais observé les faits précédents.

Pour une position déterminée de la tête entre les deux téléphones, et dans laquelle l'intensité du son qui arrive à une oreille est égale à celle du son qui arrive à l'autre, la fermeture subite du circuit, si elle ne dure qu'un temps très court, fait percevoir le son comme s'il provenait d'en face, et l'on n'a nullement la perception séparée aux deux oreilles. Si, cependant, on fait durer le son un certain temps, on se rend compte alors qu'il vient des deux téléphones; mais cela est peut-être dû à la diversité du timbre des sons rendus par les deux téléphones. En effet, avec deux diapasons à l'unisson, rapprochés l'un de l'oreille droite et l'autre de l'oreille gauche, si les intensités sont rendues égales, en variant opportunément la distance, on n'entend plus les deux sons séparés quand on a la localisation frontale. Et lorsqu'un diapason est plus rapproché, le son se localise de son côté et l'on ne perçoit absolument plus celui de l'autre.

5. — Une autre manière d'expliquer la perception de la direction des sons a été proposée par le Prof. Aggazzotti (1). En calculant à 30 cm. la distance que le son doit parcourir pour passer d'une

(1) *Arch. di Fisiologia*, vol. IX, p. 523, 1911.

oreille à l'autre, et en considérant la vitesse du son comme égale à 340 m/sec., une oreille devrait recevoir le stimulus 0,00088 de seconde avant l'autre. Et puisque, dans ses recherches sur la discrimination des processus psychiques, il aurait trouvé qu'il est possible de percevoir un intervalle de temps même inférieur à 0,001 de seconde entre les instants où un stimulus acoustique frappe les deux oreilles, Aggazzotti conclut que c'est d'après la différence de temps entre l'arrivée aux deux oreilles que l'on juge de la direction du son.

Même en faisant abstraction de la différence entre les résultats obtenus par Aggazzotti et ceux auxquels je suis arrivé moi-même, dans une série de recherches encore inédites, relativement au pouvoir *discriminatif* des oreilles, et sans parler de l'anomalie qu'entraîne dans le jugement la précedence de la sensation plus intense ou de la plus faible, on peut opposer, à cette explication, qu'elle ne servirait, tout au plus, que pour reconnaître la direction d'un son instantané, arrivant à l'improviste, comme cela a déjà été signalé par A. Mallock (1) pour le cas des projectiles. Avec la vitesse qu'ils peuvent atteindre, beaucoup plus grande que celle du son, nous ne pouvons reconnaître la direction d'où ils proviennent, lorsqu'ils passent tout près de nous, que d'après la différence de temps entre l'arrivée aux deux oreilles des ondes déterminées par le projectile. Mais si le son est continu, il n'y a plus de différence de temps dont nous devons tenir compte, et nous savons que, dans ce cas aussi, on juge très bien; mieux encore, même, parce qu'on peut s'aider de la rotation de la tête, facteur très important qu'on ne peut faire intervenir pour les sons instantanés.

Que, pour les sons ordinaires, une différence de temps entre l'arrivée aux deux oreilles ne puisse servir à déterminer la direction du son, c'est ce qui a déjà été indiqué aussi par Lord Rayleigh (*loc. cit.*).

Sur l'évaluation de l'intensité.

6. — Le rôle prédominant que semble avoir, dans la localisation d'un son, la différence entre les intensités aux deux oreilles, donne lieu de croire que l'intensité de la sensation complexe que l'on éprouve, quand elles sont excitées toutes les deux, n'est pas

(1) *Proc. of the Roy. Soc.*, vol. LXXX, p. 110, 1908.

égale à la somme des diverses intensités à chaque oreille. Si les intensités se sommaient, le centre nerveux ne pourrait jamais reconnaître par quelle oreille lui est transmise la plus intense, et le jugement de la direction ne pourrait se faire qu'en se basant sur la différence de phase ou sur celle de temps aux deux oreilles, différences qui, au contraire, ne semblent pas servir.

Que les intensités ne doivent point se sommer pour les sons, c'est ce qu'on pourrait déduire, par analogie, de ce qui a lieu pour la vue. Il est évident en effet — et quiconque peut facilement s'en convaincre — que si un objet éclairé (par exemple le papier sur lequel on écrit, ou la page qu'on lit) est regardé avec les deux yeux, l'intensité de l'éclairage n'apparaît pas du double, ni même sensiblement supérieure à celle que l'on constate en regardant avec un seul œil.

De même j'ai toujours constaté que, en écoutant un son continu, ou qui se répète à intervalles — par exemple le battement du balancier d'une horloge, le son d'une cloche, etc. —, l'intensité ne change presque aucunement, alors même que je me bouche une oreille en pressant fortement le tragus contre le conduit auditif. Si les deux oreilles, comme il arrive fréquemment, n'ont pas un pouvoir auditif égal, on observera, en fermant la meilleure, une diminution d'intensité, que l'on attribuera faussement à la cessation de la fonction d'une des oreilles. Et, également, si un même son arrive avec une intensité différente aux deux oreilles, il se produit des faits analogues. Rayleigh (*loc. cit.*) a déjà observé qu'un sifflement aigu est mieux entendu par l'oreille plus rapprochée que par celle qui est plus éloignée: si l'on ferme l'oreille plus éloignée, la diminution de l'intensité est insignifiante, tandis qu'elle est grande si l'on ferme l'oreille plus rapprochée. Pour les sons graves, l'intensité du son perçu ne change pas, quelle que soit l'oreille que l'on ferme.

Mais une preuve, qui me paraît décisive, en faveur de ma thèse, c'est celle qui est fournie par mes expériences, citées plus haut — sur la discrimination binauriculaire — dans lesquelles on fait arriver un son identique, d'abord à une oreille, puis à l'autre. Dans ces expériences, je n'ai jamais constaté une augmentation d'intensité à l'arrivée du second son. Que l'excitation soit portée sur une seule oreille ou sur les deux, la sensation a la même intensité, aussi bien lorsque le son est fort, que lorsqu'il est voisin du seuil de l'excitation. Quand l'intervalle de temps qui sépare les excitations des deux oreilles est assez marqué, l'arrivée du second son est bien observée, et le déplacement décrit au § 2

se produit; mais si le caractère de la sensation complexe change, pour ainsi dire, on n'observe jamais d'augmentation de l'intensité.

On obtient un résultat analogue lorsqu'on fait arriver aux deux oreilles des sons d'intensité diverse. La sensation qui en résulte n'est jamais la somme des composants, mais elle est toujours égale à celle du composant de plus grande intensité. On peut le démontrer en tenant les deux téléphones très rapprochés des oreilles et en produisant, dans l'un, un son d'intensité constante, tandis que, dans l'autre, en partant du silence, on produit un son d'intensité graduellement croissante. Il est facile de se convaincre de ce fait également en employant deux diapasons à l'unisson. Si, d'une oreille, on en approche un qui vibre fortement, et, de l'autre oreille, l'autre diapason vibrant plus faiblement, on ne perçoit aucune augmentation d'intensité. Et il faut remarquer que, dans ces cas, l'énergie sonore qu'on emploie est plus grande quand on fait usage de deux téléphones ou de deux diapasons, un pour chaque oreille, que quand la source sonore est unique et qu'on écoute avec une oreille seule ou avec les deux. Il suffit que le son d'un des téléphones ou d'un des diapasons ne se transmette pas directement à l'oreille opposée pour que l'intensité que le centre nerveux perçoit soit toujours égale à celle, seule, de la source plus intense.

Une autre confirmation nous est fournie par le phénomène des battements que l'on peut obtenir dans les cas de localisation croisée, dont il est parlé au § 3.

De deux diapasons qui donnent des battements, qu'on en appuie un, par son pied, au-dessus d'une oreille, la droite par exemple, de manière que le son se localise nettement dans l'oreille gauche; si l'on approche alors l'autre diapason de l'oreille droite, on ne perçoit pas les battements, qui se présentent au contraire très nets quand on l'approche de l'oreille gauche. Il va sans dire que, dans ces expériences également, il faut éviter toute transmission, par voie osseuse ou aérienne, du son du diapason non appuyé, à l'oreille opposée.

7. — Le Prof. Gradenigo, auquel je communiquai les résultats que j'avais obtenus, attira mon attention sur des expériences analogues exécutées, depuis quelque temps déjà, sur la perception visuelle, par divers physiologistes, ne concordant pas toutes entre elles, et dont quelques-unes porteraient à croire que l'intensité lumineuse perçue avec les deux yeux est un peu supérieure à celle qui est perçue par un seul, spécialement (d'après les recherches

de Piper) pour des intensités très petites et quand l'œil est habitué à l'obscurité.

Quant à la perception auditive, Gradenigo me fait observer qu'il faut distinguer entre l'intensité plus grande d'un son fort (diffus dans le milieu, comme dans le cas d'un orchestre ou d'un wagon de chemin de fer) et l'abaissement du seuil que l'on a en écoutant avec les deux oreilles, comparativement à celui qu'on a en écoutant avec une seule. Il explique l'intensité plus grande, dans le premier cas, en disant qu'il est évident — qu'on admette ou non la sommation des stimulus aux deux oreilles — que le son diffus dans l'ambiant doit être perçu, avec les deux oreilles, en plus grande quantité qu'avec une seule. Bien différent est le cas du seuil, pour lequel, d'après des expériences attentives qu'il a exécutées avec le phonomètre à sphère et résonnateur *do*₄, dans le silence de la nuit, pour contrôler les résultats que j'avais obtenus, il a pu se convaincre que la sommation des impulsions minimales pour les deux oreilles, ou bien n'a pas lieu, ou bien, si elle se produit, est telle, qu'on peut l'expliquer par les causes d'erreur afférentes aux expériences (fatigue de l'oreille, accommodation, bruits extérieurs, réflexion des ondes sonores par les parois dans des milieux fermés, etc.). Et il observe justement, à ce propos, que, si l'énergie employée pour déterminer la modification physico-chimique, quelle qu'elle soit, des cellules acoustiques qui donne la sensation de son n'est pas en quantité suffisante pour une seule oreille, elle ne le sera pas non plus pour deux; et par conséquent, en écoutant avec les deux oreilles, on ne pourra obtenir aucune valeur de seuil inférieure à celle qui aura été déterminée avec une seule.

Il me semble d'ailleurs que la sommation des stimulus aux deux oreilles, de même qu'elle s'exclut, également pour ces considérations physiologiques, dans le cas de stimulus très petits, ne se produit pas non plus quand l'excitation est supérieure au seuil; et, dès lors, l'augmentation d'intensité, qu'on observe en écoutant un son très fort avec les deux oreilles, devrait, selon moi, être toujours due à une transmission de son par voie osseuse d'une oreille à l'autre.

L'intensité d'un son perçu doit donc être déterminée seulement par l'énergie mécanique du stimulus qui arrive (ou directement de la source sonore, ou de quelque autre manière que ce soit) à l'oreille plus fortement excitée. Un stimulus moins fort qui arrive à l'autre oreille, au lieu de modifier l'intensité du son perçu, n'influera par conséquent que sur la localisation de l'image sonore.

8. — Cette conclusion se trouve confirmée par les résultats des expériences suivantes, que j'ai exécutées depuis les observations de Gradenigo qui viennent d'être mentionnées.

Dans le circuit inducteur de l'acoumètre sinusoïdal (1), j'ai disposé un système de deux anneaux, de rayon égal et d'égal nombre de spires, disposés de manière que les plans des enroulements forment entre eux un angle d'environ 65° . En faisant tourner le système, dans l'anneau inducteur, entre les deux positions qui correspondent à celles dans lesquelles chaque enroulement est normal au plan de la bobine inductrice, l'intensité du courant induit s'accroît d'autant, dans l'un, qu'elle diminue dans l'autre, de manière que la somme des deux intensités est constante.

Dans le circuit commun des deux bobines induites, qu'on introduise un téléphone qui soit parcouru par les deux courants dans le même sens. Puisque l'amplitude d'oscillation de la lame téléphonique est proportionnelle à l'intensité du courant qui la produit, l'énergie mécanique à laquelle est dû le son, pour une intensité i , est proportionnelle à i^2 ; mais, d'autre part, l'intensité s physiologique du son étant proportionnelle à la racine carrée de l'énergie mécanique de l'excitation, il en résulte que s sera proportionnel à l'intensité i du courant qui circule dans le téléphone. Conséquemment, la somme des intensités des courants induits restant constante durant la rotation des deux bobines, l'intensité du son que donne le téléphone devra également rester constante. Et, en effet, on reconnaît que c'est là ce qui a réellement lieu.

Cela étant constaté, on dispose un téléphone dans chaque enroulement, et on règle les deux téléphones de manière qu'ils aient la même intensité. Appliquant alors un téléphone à l'oreille droite et un à l'oreille gauche, on a, quand un téléphone se tait, le *maximum* d'intensité dans l'autre, et, à ce moment, le son est perçu seulement par une oreille. En faisant tourner le système des deux bobines, si le centre de la conscience faisait la somme des excitations provenant des deux oreilles, le son devrait se déplacer d'une oreille à l'autre, mais il ne devrait jamais diminuer d'intensité. Au contraire, durant la rotation, on perçoit il est vrai le passage du son d'une oreille à l'autre, mais avec une diminution intermédiaire d'intensité, qui atteint son *maximum* au moment où les intensités aux deux oreilles sont égales, et qui est d'autant plus marquée que la rotation est plus rapide.

(1) *Arch. ital. di Otologia, etc.*, vol. XXVIII, p. 230, 1917.

Avec le même appareil on peut faire encore une autre expérience.

Après avoir disposé les bobines de manière que, dans les deux, on ait un courant également intense, on peut, au moyen d'un commutateur adapté, insérer chaque téléphone séparément dans chaque circuit (position *a*), ou bien faire passer dans un seul téléphone, dans la même direction, les courants induits dans les deux enroulements (position *b*). L'intensité du son ainsi obtenue n'est pas double de celle qu'on avait auparavant, parce que, si, en passant de la position *a* à la position *b*, on redouble la force électro-motrice, on augmente aussi la résistance du circuit. Or, si le centre nerveux faisait la somme des sensations, en passant de la position *a* à la position *b* du commutateur, l'intensité du son devrait diminuer (à cause de l'augmentation de résistance dans le circuit téléphonique) ou, tout au plus, rester constante. Au contraire on entend le son augmenter, et plus encore, si, pour éviter une transmission par voie osseuse dans l'audition bilatérale, on tient les téléphones à environ un centimètre de distance des oreilles.

9. — Dans leur Note citée plus haut, More et Fry ont déjà fait observer que l'intégration des excitations est accomplie par le centre nerveux d'une manière différente de ce qui a lieu par les actions mécaniques.

Ces auteurs rapportent, en effet, qu'aucun des 14 individus sur lesquels furent faites leurs recherches ne put reconnaître de différence dans l'intensité pour un changement de phase. Si les deux sons arrivaient aux deux oreilles dans des phases opposées, ils ne présentaient aucune diversité, et on n'avait jamais le silence quand ils étaient simultanés. L'effet de la différence de phase était comme si la source sonore avait changé de position dans l'espace.

More et Fry font observer que ce déplacement de l'image sonore pourrait être attribué à une diverse intensité du son aux deux oreilles, parce qu'ils obtenaient des différences de phase en faisant parcourir des longueurs différentes aux deux sons dans des tubes de gomme.

Que des sons également intenses, arrivant aux deux oreilles dans des phases opposées, ne s'annulent pas, c'est ce que, moi aussi, j'ai pu constater d'une manière beaucoup plus simple, en recueillant les vibrations d'une branche d'un diapason au moyen de deux tubes de verre pliés à angle droit, situés aux côtés opposés de la branche et en communication avec les oreilles au moyen de tubes de gomme d'égale longueur. En recueillant d'abord les deux sons dans une même oreille au moyen d'un tube en Y,

on trouve la position de parfaite égalité dans l'intensité, en réglant la position des deux tubes, relativement à la branche, de manière à avoir le silence. En séparant alors les deux tubes et en les conduisant isolément aux deux oreilles, on entend, quand on excite le diapason, un son intense qui se localise dans le milieu de la tête. En fermant un des tubes, le son passe à l'autre oreille et — à ce qu'il me semble — sans diminution, ou avec une diminution à peine appréciable, d'intensité.

En disposant un troisième tube devant la seconde branche du diapason, et en recueillant avec un tube bifurqué les sons qui proviennent des deux autres situés aux côtés opposés de la première branche, on peut, si l'on ferme l'un ou l'autre des tubes, faire arriver, aux deux oreilles, des sons également intenses, et qui soient ou dans la même phase, ou dans des phases opposées. De cette manière, il n'a été possible, ni pour moi, ni pour d'autres, de reconnaître aucune influence de la phase sur la qualité du son résultant.

On obtient aussi des résultats analogues au moyen de l'alter-nateur pendulaire, avec lequel, en variant la distance entre les deux noyaux des deux bobines, on peut faire varier continuellement la phase dans laquelle les sons arrivent aux deux oreilles.

Si les sons qui arrivent aux deux oreilles ont une intensité différente, quelle que soit leur phase, l'image sonore, unique, est localisée dans l'oreille la plus fortement excitée, ou plus ou moins près de cette oreille; mais on n'a jamais la sensation séparée aux deux oreilles, ni une augmentation d'intensité correspondant à la somme des deux excitations.

10. — Pour les sensations lumineuses également, on peut observer que l'expérience de Müller-Pouillet — de l'ombre qui apparaît sur le champ visuel, quand on couvre un des yeux avec un écran opaque — ne prouve rien, parce que l'obscurcissement n'est pas permanent. Quelques moments après l'apparition de l'ombre on a un éclaircissement du champ, lequel reporte à la valeur primitive l'intensité, qui est perçue par conséquent, avec un seul œil, dans une mesure égale à celle où elle est perçue avec les deux. Il doit donc s'agir d'un phénomène transitoire de contraste.

Un écran de mica enduit de blende de Sidot, exposé aux émanations d'un sel radio-actif et situé dans une chambre parfaitement obscure, constitue une très faible source de lumière qui se maintient sensiblement constante pendant longtemps. Cet écran, lorsqu'on s'est habitué à l'obscurité, cesse d'être visible à quelques

mètres de distance. Or, en me plaçant à la distance à laquelle est sur le point de cesser la vision avec les deux yeux, alors même que je place un écran opaque devant un œil, je vois, avec le seul œil demeuré libre, le disque aussi lumineux qu'avec les deux yeux à la fois. Cette observation, que j'ai faite, contraste donc avec celle de Piper et concorde, au contraire, avec les résultats obtenus par Sherrington (1) avec d'autres moyens.

Dans ces expériences optiques on pourrait aussi faire usage de la *lithophanie* de Breton (2), ou d'appareils de polarisation de la lumière à prismes de Nicol, ou à tourmalines.

Et le fait que, avec les deux yeux, on parvient à compter plus d'étoiles qu'avec un seul ne peut infirmer mes conclusions, parce que, quand la source lumineuse tend à se réduire à un point, entrent en jeu la grandeur et le nombre des mailles rétiniques intéressées dans la vision; et, naturellement, avec les deux yeux, la probabilité est plus grande que l'image d'une étoile se forme en position opportune pour être vue.

CONCLUSION

Il me semble que, tandis qu'il est hors de doute que deux sons distincts qui arrivent à une même oreille doivent sommer leurs intensités, il n'y a pas de raison évidente pour qu'un seul son écouté avec les deux oreilles — alors qu'est exclue toute transmission d'une oreille à l'autre — doive être perçu avec plus d'intensité que quand il est écouté avec une seule oreille; de même qu'il n'y a pas de raison pour qu'un objet donné doive être plus lumineux ou mieux éclairé quand on le regarde avec les deux yeux que quand on le regarde avec un seul.

On doit donc admettre que, normalement, de même que le but des deux yeux est de juger de la distance des objets, ainsi le but des deux oreilles est de localiser les sons, et non d'augmenter l'intensité de la sensation sonore.

Mais, comme le jugement sur les sensations est très complexe, purement subjectif et ne saurait être contrôlé avec des moyens physiques, on ne peut exclure qu'il puisse exister quelques différences personnelles d'appréciation d'un même phénomène visuel ou sonore.

(1) *The integrative Action of nervous System*, London, 1909.

(2) *C. Rendus*, CV, 426, 1887.

Sur les fonctions du labyrinthe ⁽¹⁾

par le Prof. G. GRADENIGO.

(Clinique Oto-rhino-laryngologique de l'Université de Naples).

(RÉSUMÉ DE L'AUTEUR)

Les fonctions du limaçon peuvent, désormais, être considérées comme étant suffisamment bien connues: au contraire il règne encore une grande incertitude touchant les fonctions de l'appareil vestibulaire, en comprenant largement, sous cette dénomination, non seulement les sachets du vestibule, mais encore les canaux demi-circulaires. Sous l'empire exclusiviste de l'École allemande, la fonction acoustique des organes vestibulaires fut complètement niée dans ces derniers temps, et, à sa place, on admit seulement la fonction sur l'équilibre statique et dynamique du corps, au moyen des mouvements des yeux et de la tête et avec le maintien de ce qu'on appelle le tonus vestibulaire des muscles. Cette influence sur l'équilibre du labyrinthe postérieur par rapport à la fonction acoustique de l'appareil cochléaire est expliquée aussi, théoriquement, par l'étroite affinité qui existe entre les déplacements mécaniques et les oscillations sonores, deux catégories de mouvements qui ne diffèrent essentiellement entre eux que par l'ampleur et par la périodicité.

Que les cils des macules à otolithes du saccule et de l'utricule et les longs filaments des crêtes ampullaires soient stimulés par les oscillations des liquides labyrinthiques causées par les mouvements de la tête, c'est là une chose désormais hors de doute;

(1) Résumé d'une Communication faite à l'Académie de Médecine de Turin, le 12 juillet 1918 et publiée dans le *Giornale della R. Accademia di Medicina di Torino*, n° 6-8, 1918.

mais ces cils et ces filaments ne seront-ils pas stimulés aussi par les vibrations sonores transmises par les liquides susdits?

Certainement on est allé trop loin en refusant toute espèce de fonction acoustique aux organes vestibulaires. Il suffirait, en effet, pour nous en convaincre, de considérer la place constante qu'occupent, dans toute la série des animaux supérieurs, les organes vestibulaires par rapport à la base de l'étrier, laquelle est, sans aucun doute, la principale porte d'entrée des vibrations sonores dans le labyrinthe. Pour la théorie non-acoustique, n'importe quelle position de ces organes devrait être indifférente. De nombreux arguments peuvent d'ailleurs être tirés de l'anatomie et de la physiologie comparée du labyrinthe — cette dernière encore en grande partie à faire — en faveur d'une fonction acoustique de l'appareil vestibulaire.

Comme démonstration péremptoire de la fonction acoustique vestibulaire, F. Tullio, de l'Institut de Physiologie de Bologne, et, après lui, A. Stefanini et G. Gradenigo sont parvenus, récemment, avec différentes méthodes, à reconnaître que des mouvements des yeux, analogues à ceux qui sont provoqués, en voie réflexe, par l'excitation mécanique, thermique et électrique des organes vestibulaires, peuvent être causés par des sons, même pas trop intenses, pourvu qu'ils aient un caractère impulsif. Sous l'influence de différents stimulus sonores, Tullio et Stefanini observèrent des déplacements de l'image d'un point lumineux très petit observé dans l'obscurité. Tullio a constaté que, en faisant agir le son sur l'oreille droite, le point se déplaçait de quelques centimètres vers la droite; un mouvement des bulbes oculaires y correspondait vers la gauche, mais il put reconnaître également des mouvements apparents du point lumineux dans d'autres directions. Stefanini confirma d'une manière parfaite le phénomène sur lui-même. Un dispositif plus sûr, imaginé par Stefanini, est le suivant: deux diapasons *ut*³ (*do*⁴) (256 vibr. d.), montés sur une caisse de résonance, sont réglés de manière à donner 2 à 4 battements par seconde. Si l'on place la tête entre les deux diapasons et à peu de distance de ceux-ci, le son, en vertu d'une loi physique bien connue, bat alternativement et successivement sur l'oreille droite et sur l'oreille gauche. Or le sujet remarque avec certitude que ses yeux sont tour à tour entraînés derrière le son, soit vers la droite, soit vers la gauche.

Si un des diapasons est en bas et l'autre au-dessus de la tête, les mouvements conjugués des yeux ont lieu en direction verticale.

Les mouvements en question se démontrent aussi en appliquant

sur les paupières fermées un très léger petit miroir et en recueillant sur un écran, à la distance d'un mètre environ, le faisceau de lumière réflexe; mais, à cette méthode, on peut objecter que les mouvements constatés pourraient être dus, non aux bulbes oculaires, mais aux paupières mêmes. Des mouvements des yeux provoqués par des stimulus sonores peuvent être constatés directement, comme j'ai pu m'en assurer, en observant les déplacements de l'image du fond de l'œil, préférablement à image droite, ou bien les images lumineuses qui se forment sur la cornée avec l'ophthalmomètre de Javal. Dans ces recherches, j'ai été puissamment aidé par mes collègues Beccaria, Montalcini, Moriondo. Chez bon nombre de sujets, on observe des mouvements bien nets de nystagme vertical ou horizontal. Il faut se rappeler, bien que je n'aie pu le constater avec certitude, que la direction des mouvements bulbaires pour des stimulus sonores peut varier suivant la position de la tête, par suite de l'influence que peut exercer la gravité sur les mouvements vibratoires moléculaires des liquides labyrinthiques.

Sons et bruits de diverse tonalité doivent avoir un caractère impulsif; il n'est pas nécessaire que leur intensité soit telle qu'elle provoque le clignement des paupières ou autres mouvements de défense. Chez certains sujets, le phénomène ne se produit pas; en outre ce réflexe s'épuise vite. Stefanini a fait aussi des expériences avec des modèles de membranes à otolithes, et il a observé qu'elles réagissent toujours par un déplacement impulsif, au moment où elles sont atteintes par l'onde provoquée dans l'air par un bruit ou par un son intense.

Le vestibule est le premier à avertir l'animal de l'existence d'un son dans le milieu ambiant: c'est de là que partent les actions réflexes de défense et d'accommodation à l'intensité et à la direction des sons, de manière que l'appareil cochléaire est mis en état d'en analyser toutes les particularités.

L'appréciation de la direction des sons est le résultat d'un jugement presque inconscient — d'habitude — basé sur des éléments nombreux et complexes, mais dont, sans aucun doute, le plus important est l'appréciation de la différence d'intensité avec laquelle un son, suivant sa provenance, frappe une oreille ou l'autre. Chez les animaux craintifs, munis de grands pavillons très mobiles, l'intensité est surtout jugée au moyen des mouvements des pavillons; chez l'homme, aux mouvements des pavillons suppléent les mouvements des yeux et de la tête, qui tendent, non seulement à reconnaître, au moyen de la vue, la position de l'agent sonore,

mais principalement à trouver, grâce à des tentatives successives, la plus grande intensité du son, que l'on reconnaît quand un des conduits auditifs vient à se placer dans la direction d'où il provient. Et, des mouvements et de la position de la tête destinés au but susdit, l'animal est informé par les sensations subconscientes que lui fournissent les organes vestibulaires.

Dans le concept de Sherrington, l'organe de l'ouïe, de même que ceux de la vue et de l'odorat, est un organe extéro-récepteur à distance; du nerf vestibulaire partent en effet les actions réflexes de défense contre certains agents et signaux sonores, et d'accommodation aux sons (muscles intrinsèques tympaniques, muscles du pavillon, des paupières, moteurs oculaires, moteurs de la tête, tonus musculaire, etc.). Les connexions du nerf vestibulaire avec les centres moteurs oculaires et avec les voies motrices spinales sont bien connues; si nous voulons admettre la doctrine de Aldo Perroncito touchant la dépendance du tonus musculaire par rapport au système nerveux autonome, la démonstration, faite par Bovero, de la connexion, dans le conduit auditif interne, de filaments du sympathique avec les cellules du ganglion vestibulaire est significative, et significatifs également sont les résultats obtenus par Camis sur les étroits rapports qui existent entre le nerf vestibulaire et le système autonome. Mais ce n'est pas seulement comme extéro-récepteur à distance, pour les sons, que fonctionne l'appareil vestibulaire, mais encore comme propre-récepteur, parce qu'il informe l'animal des mouvements de la tête et de sa position dans l'espace à la recherche du son.

D'après cette conception, les deux fonctions, *acoustique* et *non-acoustique*, de l'appareil vestibulaire se fondent et se complètent mutuellement: les fonctions non-acoustiques sont déjà suffisamment connues; presque tout, au contraire, reste encore à faire pour l'étude si délicate des fonctions acoustiques des organes vestibulaires.

Sur la cholestérinémie dans la calculose biliaire (1)

par le Dr G. M. FASIANI, Assistant.

(Clinique Chirurgicale de l'Institut de Pathologie générale de l'Université de Turin).

(RÉSUMÉ DE L'AUTEUR)

Les nouvelles méthodes d'extraction et de détermination de la cholestérine dans les sucs et dans les tissus organiques ont permis d'établir que, dans la grossesse et dans quelques états morbides, il apparaît des altérations de l'échange de la cholestérine.

Une des manifestations de ces altérations consiste dans l'augmentation durable ou temporaire de la cholestérine du sang. Une hypercholestérinémie a été ainsi établie dans la grossesse, dans le diabète, dans la néphrite chronique, dans l'artériosclérose, dans le typhus.

Pour la calculose biliaire, l'étude d'altérations possibles de l'échange de la cholestérine acquerrait un intérêt particulier, après que Aschoff et Bacmeister, en démontrant que des calculs de pure cholestérine se forment à vésicule biliaire intègre et en dehors de tout processus inflammatoire, eurent remis en discussion l'ancien concept diathésique que la théorie infective de Naunyn avait si obstinément combattue.

Sur le contenu en cholestérine du sérum de sang de malades de calculose il existe déjà quelques recherches, avec des résultats qui ne concordent pas entièrement.

Grigaut, avec sa méthode colorimétrique, a trouvé dans le sérum : dans 29 cas, des quantités de cholestérine supérieures à la normale ; dans 22 cas, elles étaient plus élevées de 2 ‰ ; dans 12 cas, elles l'étaient de 3 ‰ ; en moyenne, de 3,34 ‰. De l'examen des

(1) *Archivio per le Scienze Mediche*, vol. XLI, p. 144-163, 1918. — Pour la bibliographie, voir le texte original.

13 histoires cliniques rapportées, il résulte que, dans 10 cas, il y avait ictère plus ou moins intense; dans les 3 autres, absence de tout signe de rétention biliaire. Un seul des malades observés fut opéré de cholécystectomie; chez 2, on pratiqua l'autopsie, qui confirma la diagnose de calculose biliaire.

Henes a déterminé, avec la méthode colorimétrique de Weston et Kent, la cholestérine dans le sérum de 16 malades de calculose biliaire et de 5 individus que l'on soupçonnait atteints de calculose, et que l'opération démontra affectés d'autres formes morbides (adhérences intestinales, ulcère duodénal, carcinome gastrique, appendicite). Tous les calculeux, sauf deux, furent opérés de cholécystectomie, et, dans huit cas, la détermination de la cholestérine ne fut même pratiquée qu'après l'opération (à une distance qui varia de trois jours à trois semaines). Dans trois cas seulement, au moment de l'examen, il y avait subictère. Dans les cas où la calculose fut exclue, on trouva, dans le sérum, une quantité moyenne de cholestérine égale à 1,64 ‰; dans les cas de calculose établie, une moyenne de 4,06 ‰, dans les cas de calculose sans ictère, une moyenne de 4,6 ‰, avec un *maximum* de 9,49 ‰ et un *minimum* de 2,10 ‰.

Klinkert, avec la méthode pondérale de Windaus, a déterminé la cholestérine du sérum dans des états ictériques (cinq cas) et dans des calculoses biliaires sans ictère (deux cas); il trouva des chiffres supérieurs à la normale dans les maladies accompagnées d'ictère, des chiffres normaux dans la calculose sans ictère.

Avec cette méthode de Klinkert (1) (que j'ai choisie à cause de son exactitude), j'ai déterminé la cholestérine totale du sérum de sang chez 34 malades envoyés à l'hôpital avec diagnose de cal-

(1) 5 cm³ de sérum versés dans un ballon de Kjeldal sont additionnés de 50 cm³ de solution alcoolique d'hydrate sodique à 8 ‰. Le mélange est saponifié pendant une heure et demie dans le bain-marie à ébullition. Après refroidissement on procède à l'extraction de la substance saponifiée avec de l'éther éthylique; on répète trois fois l'extraction et la solution éthérée est ensuite lavée, puis distillée ou évaporée. Le résidu, dissous dans 30-40 cm³ d'alcool, est traité à chaud par 15-20 cm³ d'une solution alcoolique de digitonine Merk à 1 ‰; il se forme bientôt un précipité du composé digitonine-cholestérine. Klinkert conseille de secouer le liquide les jours suivants, afin de rendre complète la précipitation, et de ne filtrer que le sixième jour. Le précipité, recueilli sur un filtre, desséché et pesé, est lavé avec de l'alcool et avec de l'éther, ensuite desséché à poids constant et pesé. La quantité de cholestérine est déterminée en tenant compte que, dans le composé digitonine-cholestérine, elle se trouve dans le rapport de 1 à 4.

culose biliaire. Chez un certain nombre de ces malades, à l'examen clinique (sept fois) ou à l'acte opératoire (une fois), on constata qu'il s'agissait d'autres formes morbides. Il reste ainsi 26 cas de calculose biliaire, dont 14 furent démontrés par l'opération.

Dans deux cas, il existait ictère généralisé; dans 4, ictère léger, limité aux sclérotiques. Dans tous les autres, à l'examen et durant la période d'observation, toute trace de coloration ictérique de la peau et des sclérotiques faisait défaut; les fèces apparaissaient colorées; il n'y avait pas de pigments biliaires dans l'urine. Dans quelques-uns de ces cas, l'anamnèse rappelait, durant des accès de colique antérieurs, l'apparition d'ictère. Quelques examens furent pratiqués immédiatement après un accès de colique; d'autres dans une période de bien-être; d'autres enfin pendant ou immédiatement avant la colique. On soumit à l'examen des individus souffrant depuis de nombreuses années et d'autres chez lesquels la maladie était de date récente. Deux fois on put déterminer la cholestérine avant et après l'opération, une fois à une année de distance de la cholécystectomie. L'examen anatomique des vésicules biliaires extirpées a permis de constater des formes de calculose non inflammatoire (hydropisie de la vésicule biliaire) et des formes de cholécystite calculeuse.

Les chiffres de la cholestérine du sérum de six cas dans lesquels l'examen clinique ou l'acte opératoire ont établi qu'il ne s'agissait pas de calculose biliaire oscillent entre un *minimum* de 1,51 et un *maximum* de 1,93 ‰; la moyenne correspond à 1,69 ‰. Ce dernier chiffre trouve place parmi les moyennes normales de Grigaut (1,60) et de Klinkert (1,82), et il correspond à la moyenne rencontrée par Henes dans les cinq cas où la calculose fut exclue (1,64 ‰).

Dans six cas de calculose biliaire avec ictère, on trouva des quantités de cholestérine variant entre 2,12 ‰ et 3,5 ‰; avec la moyenne de 2,78 ‰. Les chiffres les plus élevés concernent les cas avec ictère généralisé; toutefois les chiffres des cas avec léger subictère sont de peu inférieurs aux premiers. Dans un cas, une première détermination, dans une période non ictérique, donna 2,03 ‰; une seconde, au bout d'un mois, en présence de léger subictère de la sclérotique, donna 3,15 ‰. Avec l'apparition des signes de rétention biliaire, il s'est donc produit une augmentation de la cholestérinémie. Le même fait avait déjà été observé par Grigaut.

Dans deux cas de tumeur du foie avec ictère, le chiffre moyen de la cholestérine correspond à 2,67 ‰.

Sur 20 cas de calculose biliaire sans ictère, il y en eut 2 dans lesquels on rencontra des quantités de cholestérine supérieures à 3 ‰; dans 14, on trouva des quantités oscillant entre 3 et 2 ‰; dans 4, des quantités au-dessous de 2 ‰. La moyenne correspond à 2,37 ‰. Les chiffres les plus élevés correspondent aux cas de calculose dans lesquels l'examen anatomique des vésicules biliaires extirpées a démontré l'absence d'adhérences, d'épaississement des parois ou d'autres signes de précédents et graves processus inflammatoires. La gravité et la durée de la maladie, l'existence de précédentes périodes ictériques, la proximité ou non de l'accès de colique ne semblent pas influencer le degré de la cholestérinémie. Dans deux cas, il fut possible de déterminer la cholestérine avant l'acte opératoire et un mois après l'intervention, sans que l'on rencontrât des variations appréciables de la cholestérinémie. Dans un cas, un an après une cholécystectomie pour calculose, je trouvai, au contraire, un chiffre normal. Henes a fait des constatations analogues: dans 8 cas, dans lesquels l'examen ne fut pratiqué qu'après la cholécystectomie (à une distance qui varia de trois jours à trois semaines après l'acte opératoire), on rencontra des chiffres élevés de cholestérine, en moyenne 3,15 ‰, au *maximum* 4,77 ‰; le chiffre le plus bas (1,98 ‰) se rapporte à l'examen pratiqué au bout de trois semaines. Chez un malade opéré depuis cinq ans de cholécystectomie, Grigaut trouva, dans une période de bien-être, 2,10 ‰ de cholestérine.

De la comparaison de mes chiffres avec ceux de Grigaut et de Henes, il résulte que ces derniers sont de beaucoup supérieurs. Toutefois, mes déterminations démontrent, elles aussi, *que, dans le sérum de sang d'individus affectés de calculose biliaire, il existe une quantité de cholestérine supérieure à la normale*. En outre, mes résultats concordent avec ceux de Henes, pour prouver *que cette hypercholestérinémie peut être indépendante de l'état ictérique et ne pas se trouver directement influencée par la cholécystectomie*.

Quelle est la signification de cette augmentation de la cholestérine du sérum d'individus affectés de calculose biliaire?

Nos connaissances sur l'origine, sur les transformations et sur l'élimination de la cholestérine sont encore si incertaines et si fragmentaires qu'il n'est pas possible de donner, au fait rapporté plus haut, une signification bien précise, ni d'établir quelle est son importance relativement au problème de la pathogénie de la calculose biliaire.

Une augmentation de la cholestérine du sang peut être attribuée:

1° *A une augmentation de l'introduction alimentaire.* — Les recherches expérimentales de Pribram, chez le lapin, de Gardner et de ses collaborateurs, chez le lapin et chez le chat, de Grigaut, de Becmeister et Havers et de Fasiani, chez le chien, de Wettmann et Biak, chez les carnivores et chez les herbivores, de Widal, Weil et Laudat, chez l'homme, ont démontré que l'administration orale de cholestérine ou d'aliments riches de cholestérine est suivie d'une augmentation de la cholestérine du sang. Grigaut, avec des déterminations comparatives, a établi que le contenu de cholestérine du sérum de divers animaux dépend de la diverse alimentation, dans ce sens que " la cholestérinémie est d'autant plus accentuée, chez une espèce déterminée, que le régime alimentaire moyen de celle-ci comporte une plus grande quantité de cholestérine et de graisses „.

2° *A une augmentation de formation endogène.* — Suivant Chauffard et son école, à côté de l'origine alimentaire, l'origine de la cholestérine par synthèses intra-organiques a une notable importance. La preuve en est fournie, d'un côté, par l'énorme disproportion existant, dans quelques cas pathologiques, entre l'augmentation considérable de la cholestérine du sérum et la petite quantité introduite avec l'aliment, de l'autre, par la persistance de l'hypercholestérinémie, malgré la suppression totale de l'introduction. La glande surrénale et le corps jaune seraient les principaux centres de formation.

Reicher, en transfusant, dans le foie, du sang saturé de trioléine, produisit une augmentation de cholestérine, aussi bien dans le sang que dans le tissu hépatique.

3° *A une élimination empêchée.* — La cholestérine est éliminée avec toutes les sécrétions et les excrétions, la plus grande partie, cependant, avec la bile. Contrairement à l'affirmation de Naunyn, il est désormais bien établi que la cholestérine biliaire est essentiellement d'origine hépatique (1) et que son élimination dépend strictement des processus de l'échange. Coodmann, chez

(1) On ne peut exclure qu'une petite partie de la cholestérine biliaire prenne origine des épithéliums des voies biliaires et de la vésicule biliaire. Martiri a récemment insisté sur ce point, en rappelant la diversité du contenu en cholestérine de la bile hépatique et vésiculaire, non attribuable à la seule concentration, et les expériences de Wakemann, avec irritations chimiques de la muqueuse des voies biliaires. Toutefois, l'A., lui aussi, regarde comme établi que la majeure partie de la cholestérine biliaire provient de la cellule hépatique.

le chien, et Bacmeister, chez l'homme, ont rencontré une augmentation de la cholestérine de la bile à la suite de l'administration d'un repas riche d'albumine; Kusomoto observa une augmentation en rapport avec la destruction de globules rouges, consécutive à l'application de poisons du sang; Fasiani, chez le chien avec fistule biliaire, a constaté que la quantité de cholestérine éliminée avec la bile augmente avec l'administration de la nourriture, après une période de jeûne; que cette augmentation est plus grande à la suite de l'administration d'un repas riche d'albumine ou de cholestérine qu'à la suite d'un repas riche d'hydrates de carbone; que cette augmentation dure pendant une période de plus de 24 heures et que, d'ordinaire, le chiffre *maximum* est atteint le second jour après l'introduction de la nourriture; enfin, Bacmeister et Fasiani, avec des déterminations comparatives dans le sang et dans la bile, chez des chiens avec fistule, ont démontré qu'une hypercholestérinémie alimentaire est suivie d'une augmentation de l'élimination de la cholestérine avec la bile, et que, de cette manière, le taux du sang redevient normal.

Un trouble de l'élimination peut dépendre:

a) d'un obstacle à l'écoulement de la bile. Un obstacle à l'écoulement normal de la bile produit, à côté des signes de la rétention des pigments biliaires, une augmentation de la cholestérine du sang. Le fait, déjà connu d'après des déterminations de cholestérine dans des états ictériques par occlusion des voies biliaires, peut être expérimentalement reproduit au moyen de la ligature du cholédoque chez le chien (Grigaut);

b) d'une altération à la charge de la fonction sécrétrice du foie. Bacmeister et Havers, chez une chienne avec fistule biliaire, ont démontré que, durant la gestation, la cholestérine du sang augmente et que, corrélativement, la cholestérine de la bile diminue; immédiatement après la parturition, on observe une augmentation de l'élimination avec la bile et une diminution de la cholestérine du sang. Fasiani, chez le chien avec fistule biliaire, soumis à l'empoisonnement par de la phlorizine, a observé une augmentation progressive de la cholestérine du sang, augmentation dont le cours est parallèle à une constante diminution de la cholestérine de la bile.

4° *A une transformation empêchée.* — Suivant Grigaut, la disproportion existant entre l'énorme quantité de cholestérine qui disparaît de l'organisme à la suite du rétablissement du libre parcours à travers les voies biliaires (fonctionnement d'une fistule biliaire) et la petite quantité de cholestérine qui se retrouve dans

la bile, prouve que la cholestérine éliminée à travers le foie apparaît dans la bile en très grande partie sous forme d'un produit de transformation. L'auteur croit que ce produit est représenté par l'acide cholique. Des déterminations, exécutées dans la bile d'ictériques cholestérinémiques, auraient démontré une diminution de l'acide cholique.

5° *A un passage dans la circulation de cholestérine déposée dans les tissus.* — Des recherches chimiques et microscopiques (Aschoff, Landau, Anitschkow et Chalatow) ont démontré: *a)* que la cholestérine introduite dans l'organisme peut s'accumuler dans les tissus; *b)* que quelques organes en conditions pathologiques présentent des modifications notables du contenu en cholestérine, en rapport avec les variations de la cholestérinémie.

Un apport alimentaire plus grand ne peut être invoqué pour expliquer l'hypercholestérinémie qui nous intéresse. Celle-ci a un caractère d'hypercholestérinémie durable, tandis que, comme le démontrent les recherches concordantes d'un grand nombre d'auteurs, la cholestérinémie alimentaire est transitoire. Seuls les herbivores répondent à l'augmentation de l'administration par une accumulation dans le sang et dans les organes; les animaux habitués à l'alimentation riche de cholestérine l'éliminent rapidement à travers le foie. Pour ce qui concerne mes cas, je ferai observer que les malades étaient soumis à une diète mixte et que le sang fut toujours recueilli quand ils étaient à jeun.

Pour les raisons énoncées plus haut, une hypercholestérinémie par mobilisation des dépôts ne peut être prise en considération.

La cause de l'hypercholestérinémie dans la calculose doit donc être recherchée, soit dans une augmentation de formation endogène, soit dans un obstacle à l'élimination ou à la transformation normales de la cholestérine, qui, régulièrement, se trouve, s'introduit ou se forme dans l'organisme.

Il y a des cas dans lesquels on peut, sans autre, affirmer que l'hypercholestérinémie est, de même que la cholalémie et la bilirubinémie, un phénomène de rétention biliaire directement lié à un obstacle à l'écoulement de la bile. Tels sont, par exemple, les cas attentivement suivis par Grigaut, pour lesquels on put établir que l'hypercholestérinémie apparaît avec la manifestation de l'ictère, décroît et disparaît rapidement avec le rétablissement du libre parcours à travers les voies biliaires. Il est probable que, dans ces conditions, l'augmentation de la cholestérine du sang est due à la résorption de la cholestérine de la bile retenue; cependant, on ne peut exclure que, du moins en partie, elle doive

être attribuée à une altération de l'activité sécrétrice de la cellule hépatique, altérée par la stase biliaire. Quoi qu'il en soit, cette hypercholestérinémie reste en étroite corrélation avec l'obstacle apporté à l'écoulement de la bile et elle doit, par conséquent, être considérée comme une hypercholestérinémie par rétention, et, par cela même, comme une conséquence de la calculose.

Mais il y a aussi des formes de calculose avec hypercholestérinémie dans lesquelles il n'existe aucun signe d'un obstacle à l'écoulement de la bile le long des voies biliaires, et d'autres pour lesquelles l'éloignement des calculs et l'extirpation de la vésicule biliaire n'exercent aucune influence sur le contenu de cholestérine du sang. La grande majorité de mes observations et de celles de Henes rentrent dans ces groupes de cas.

L'hypercholestérinémie constatée dans ces conditions ne peut donc être expliquée par une résorption de la cholestérine de la bile, puisque la perturbation de la circulation biliaire fait défaut, mais elle doit être considérée comme l'expression d'une altération de l'échange de la cholestérine, par suite de laquelle la cholestérine, ou bien se forme en excès dans l'organisme, ou bien n'est pas normalement éliminée ou transformée. Il s'agit donc encore, ou bien d'une hypercholestérinémie par hyperproduction, ou bien d'une hypercholestérinémie par rétention. L'hyperproduction devrait être attribuée à une augmentation pathologique des synthèses intra-organiques; la rétention, à des altérations de la glande hépatique, qui ne permet plus le passage de la cholestérine ou n'en accomplit plus l'élaboration, ou bien à des modifications du lipoïde, qui n'est plus capable de passer à travers le filtre hépatique.

J'ai déjà rappelé que Bacmeister a affronté la même question — qui se présentait pour définir la nature de l'hypercholestérinémie de la grossesse — en cherchant à établir expérimentalement si, dans ces conditions, à une augmentation de la cholestérine du sang, correspondait ou non une augmentation de l'élimination. Le résultat de ses déterminations comparatives dans le sang et dans la bile ayant été que, dans la période de gestation, à l'augmentation progressive de la cholestérine du sang correspond une diminution progressive de la cholestérine éliminée avec la bile, et que, après la parturition, la cholestérine, dans le sang, diminue d'une manière critique, tandis que celle de la bile augmente, l'auteur se croit autorisé à affirmer que l'hypercholestérinémie de la gestation est une hypercholestérinémie par rétention.

Pour la calculose biliaire, la question ne peut être traitée ex-

périmentalement, car, jusqu'à présent, on n'est pas parvenu à reproduire, chez l'animal, un tableau pathologique analogue à celui qu'on observe chez l'homme. Toutefois, une vaste étude, entreprise dans le but de déterminer le contenu de cholestérine de la bile de vésicules biliaires normales et de vésicules calculeuses pourrait fournir quelques données utiles.

À ce sujet il est nécessaire de rappeler que, en concordance parfaite avec les résultats expérimentaux de Bacmeister, Mc Nee a rencontré, dans la bile de la vésicule biliaire de trois femmes mortes à la suite d'un avortement, une quantité de cholestérine de beaucoup supérieure à la normale.

Les déterminations de cholestérine, dans la bile de vésicules biliaires calculeuses, existant jusqu'à présent, auraient révélé des quantités extrêmement élevées; si cette donnée était confirmée par des observations plus étendues, faites avec des précautions particulières et des méthodes exactes, on aurait un bon argument en faveur de l'hypothèse que, dans l'organisme du calculeux, il se forme une quantité de cholestérine supérieure à la normale.

La recherche devrait être complétée par la détermination de l'acide cholique dans la bile, pour établir, si, conformément à l'hypothèse de Grigaut, à l'augmentation de la cholestérine du sang correspond une variation quantitative de ce qu'on regarde comme un produit de transformation de la cholestérine.

La détermination des rapports entre la cholestérine du sang et celle de la bile, chez les individus affectés de calculose biliaire, aiderait aussi à établir l'importance de l'hypercholestérinémie constatée, relativement au problème de la pathogénie de la calculose biliaire.

S'il était démontré que, dans la calculose biliaire, à une augmentation de la cholestérine du sang correspond une augmentation de la cholestérine de la bile, on pourrait croire que cette augmentation représente une des causes de la formation des calculs. En effet, bien que les causes immédiates de la précipitation de la cholestérine et de la formation consécutive du calcul ne soient pas connues, il me semble cependant admissible qu'une augmentation durable de la cholestérine de la bile puisse, en tout cas, faciliter le processus en question. Le concept diathésique, pour une partie des cas de calculose biliaire, acquerrait un puissant argument en sa faveur.

A propos de gaz asphyxiants et de champs tactiles (1).

ANNOTATIONS du Prof. E. CAVAZZANI,

Professeur de Physiologie à l'Université de Ferrare,
Médecin major dans la Réserve.

Dans une brochure de 32 pages, éditée par l'Établissement auxiliaire Longo, de Trévise, sous le titre de "*Notizie sugli effetti dei gas asfissianti. Cura e provvedimenti* „, l'Intendance générale de l'Armée italienne a présenté une excellente compilation de récentes publications françaises et anglaises, enrichie d'observations personnelles de quelques-uns de nos officiers médecins, dans le but de fournir à tous les officiers du Corps sanitaire une notion exacte sur les effets des gaz toxiques employés en guerre et d'établir des règles précises sur les soins à donner aux soldats atteints par ces gaz.

En même temps que ce travail a atteint pleinement le but pratique susdit, il est devenu aussi une exacte synthèse scientifique, en réunissant des notions de chimie des gaz toxiques, de physiopathologie, obtenues d'expériences de laboratoire, d'anatomopathologie, de clinique et de thérapie.

Après de courtes notices sur les méthodes et sur les moyens d'attaque avec les gaz (nuées, projectiles, engins de tranchées, gaz lacrymogènes, gaz asphyxiants), vient la description des symptomatologies produites par les vapeurs de chlore, de phosgène (oxychlorure de carbone), de bromacétyle, d'oxyde de carbone, de bromure de benzyle et d'acide cyanhydrique.

Dans une troisième partie sont présentés les schémas des diverses lésions qui peuvent se rencontrer chez les individus morts par l'action des gaz asphyxiants, en distinguant ceux qui ont suc-

(1) *Il Policlinico* (Sezione medica), 1918.

combé le premier et le second jour de l'empoisonnement, de ceux qui ont succombé la première et la seconde semaine.

Les recherches de laboratoire ont eu pour objet les altérations de l'appareil respiratoire, du rythme cardiaque, de la pression artérielle, de la circulation pulmonaire, des gaz du sang et de la ventilation pulmonaire.

Suivent des indications pour le traitement et des instructions pour les mesures à prendre au poste de médication, aux sections sanitaires, dans les ambulances et dans les hôpitaux militaires.

On ne trouve pas de citations, mais il est évident qu'on a utilisé et contrôlé les travaux de Duyarric de la Rivière et Lequercq, de Rathery et Michel, d'Elliot, Black et Glenney, d'Achard, Lian, de Sergent et Agnel et d'autres; la contribution italienne est représentée par les noms de Dionisi, Sanarelli, Cormio, Lo Monaco, Giordano, Pellegrini, Aiello, Bilancioni et de plusieurs autres.

La partie qu'il est intéressant pour moi de relever avec plus de détails est la suivante, prise du chapitre "Conclusions":

" Les effets des gaz asphyxiants sont:

" 1^o mort immédiate ou mort tardive par suite d'œdème pulmonaire aigu;

" 2^o œdème pulmonaire, congestion pulmonaire, bronchite; même en cas de guérison, celle-ci peut laisser des reliquats, comme emphysème pulmonaire, bronchectasie, sclérose pulmonaire;

" 3^o altérations de l'état général, c'est-à-dire: asthénie, amaigrissement, troubles digestifs „.

Tandis que, dans les travaux publiés jusqu'ici sur cette question, on trouve plus ou moins longuement exposés les symptômes de l'intoxication aiguë, correspondant aux articles 1^o et 2^o de ces conclusions, peu de données, du moins à ma connaissance, ont été recueillies relativement aux conséquences tardives mentionnées dans l'article 3^o.

Suivant la statistique de R. Duyarric de la Rivière, G. Lequercq et F. Lévy (*Presse médicale*, 15 juillet 1915), 80 % de ceux qui furent atteints guérissent vite après une rapide atténuation des faits irritatifs des voies respiratoires. Chez les autres, il y eut quelque chose de plus prolongé, avec *caractère bronchitique* ou avec *albuminurie légère*.

Selon Rathery et Michel (*Paris médical*, 16 octobre 1915), les formes avec accidents tardifs sont caractérisées par des *lésions chroniques graves pulmonaires*, par des *troubles cardiaques*, *gastro-intestinaux*, *hépatiques*, par de l'*asthénie*, etc.

E. Sergent et E. Agnel (*Bulletin médical*, 10 novembre 1915)

parlent d'une *asthénie*, qui débute brusquement, sur le type de l'asthénie *par insuffisance surrénale*, d'*asphyxie des extrémités*, d'*albuminurie parfois très tenace*, tandis que E. Lagasse, Laffont et J. Ch. Roux (*Arch. des maladies de l'appar. de la digest. et de la nutrit.*, n. 6, 1917) ont illustré certains *troubles gastriques tenaces, liés à de probables processus ulcératifs*.

Giordano (R. Istituto Veneto di lettere, scienze ed arti. seduta 16 luglio 1916) a pratiqué la résection de plus d'un mètre d'intestin pour entérite gangreneuse.

C. Lian (*Presse médicale*, 22 janvier 1917) a décrit une insuffisance cardiaque qui persistait encore huit mois après une grave intoxication par le gaz chlore.

Dans la brochure de l'intendance générale, mentionnée plus haut, on lit: "Des phénomènes d'hyperesthésie gastrique durent pendant des semaines et des mois entiers, souvent avec des symptômes d'hyperchlorhydrie, sur lesquels les alcalins ont une grande efficacité sédative. Seule une observation plus prolongée nous apprendra si l'on pourra avoir aussi des suites éloignées (ulcérations, sténose, etc.). Enfin, puisque l'asthénie aussi, de même que l'amalgissement et l'incapacité au travail durent longtemps, et d'autant plus que l'intoxication a été plus intense, il s'ensuit que la prognose de l'empoisonnement par le chlore est toujours grave ...

Je n'ai rapporté tout ce qui précède que dans le but de justifier la publication de la courte note qui suit, à laquelle on pourrait reprocher d'être incomplète, comme elle l'est de fait. Mais elle représente une de ces annotations qui, comme je l'ai écrit dans un autre travail, sont nécessaires pour ne point laisser perdre l'utilisation du matériel humain, qui, en même temps qu'il s'offre lui-même au Pays, permet d'obtenir quelques données utiles pour la recherche scientifique qui a pour objet la physiologie et la pathologie de l'homme. J'estime d'ailleurs qu'elle ne peut être sans quelque utilité au point de vue de la médecine militaire.

Voici l'histoire:

Le soldat S... E..., du d'infanterie, se trouvait à la fin d'octobre 1917 sur le plateau d'Asiago. Là, dans un combat, il resta exposé à l'action des gaz vénéneux. Il ne se souvient de rien, si ce n'est d'être tombé sur le flanc droit et de n'avoir eu conscience d'aucune assistance pendant un espace de temps qui lui parut très long. Il ne sait rien dire de ce qui se passa durant plusieurs jours successifs: il se retrouva à l'hôpital militaire de Bari, où il avait été transporté lors de l'évacuation des positions précédemment occupées. De là il fut envoyé en congé de convalescence de qua-

rante jours vers les premiers jours de décembre 1917, et ce fut à grand'peine qu'il parvint à Saletta di Copparo, son domicile. A la fin de son congé, se trouvant incapable de rentrer au dépôt, il fut admis, sur l'ordre du commandement des carabiniers royaux, à l'hôpital militaire de Ferrare. A son entrée, les faits les plus saillants étaient: catarrhe bronchial et dépérissement organique; il émettait de grandes masses de mucus blanc, visqueux, peu aéré, et il n'avait plus, pour ainsi dire, que la peau et les os. Dans le fond des orbites creusées se mouvaient les bulbes oculaires avec des pupilles semi-dilatées, presque immobiles; tout mouvement actif lui était une fatigue et le faisait même souffrir; il se tenait de préférence couché sur le côté gauche, demandait un grand nombre de couvertures, se plaignant toujours du froid; son état psychique était profondément déprimé.

"Il me sembla être devenu un chapon", disait-il; et il répétait souvent cette autre phrase: "Quand le médecin de Copparo venait me visiter, il en pleurait presque, parce que — disait-il —, il n'avait jamais vu un mort en pires conditions". Et, véritablement, en le regardant, on aurait dit un cadavre ambulante. Toute mimique du visage était éteinte; la peau, couleur de plomb, froide, avec un reflet particulier comme de peau tannée, formait partout des plis par suite de la totale disparition du pannicule adipeux et présentait, au toucher, les caractères d'une peau de gant; les masses musculaires des mollets étaient flasques, tombantes, absolument comme dans le cadavre, quelques heures après la disparition de la rigidité cadavérique: voix faible et plaintive, interrompue par de violentes attaques de toux; lacrymation presque continuelle. Malgré une forte anorexie, fonctions gastriques presque normales; il en était de même de celles des reins. Température axillaire constante, le matin, entre 38°,3 et 36°,4, et le soir, entre 36°,6 et 36°,8 (relevée pendant 18 jours consécutifs).

Jusqu'ici, dans l'ensemble, ce sont les symptômes de l'asthénie, imputable, au moins en partie, à des suites de processus hémorragiques dans le cerveau, comme l'a constaté Dionisi dans des sujets qui moururent tardivement; mais, dans le cas particulier, l'asthénie générale s'accouplait à une impuissance sexuelle absolue. Interrogé si, à son retour en famille, il avait éprouvé le désir de reprendre ses rapports conjugaux, il répondit affirmativement, mais il ajouta aussitôt qu'il n'avait jamais pu parvenir à provoquer en lui la moindre érection; et, se découvrant, il montrait son scrotum dans lequel, au palper, on sentait les testicules à demi-atrophies. "Je suis un vrai chapon", répétait-il encore une fois.

Cette lésion de l'appareil génital me semble importante, parce que, avec les résultats des recherches de Pellegrini dans le laboratoire de Cevidalli, lesquelles ont montré combien rapidement et profondément les vapeurs de brome peuvent attaquer la glande thyroïde, et avec l'hypothèse, rappelée plus haut, de E. Sergent et de E. Agnel, que l'on peut avoir des lésions des glandes surrénales, elle rappelle l'attention sur la sensibilité que montrent certaines glandes pour l'action délétère des gaz toxiques.

Des résultats de plus grand intérêt ont été obtenus dans l'exploration de la sensibilité gustative et de la sensibilité cutanée.

On a porté sur la muqueuse de la langue, portion postérieure, une solution de nitrate de strychnine à 4 % sans susciter la moindre sensation d'amer; on a eu le même résultat avec une solution de bichlorhydrate de quinine à 50 %!

On a porté sur les côtés de la langue une solution d'acide acétique à 10 %: aucune sensation n'a été provoquée.

Il en a été de même avec une solution de chlorure de sodium à 5 %; seule une solution fortement concentrée a donné une sensation salée de dégoût.

L'excitation avec le sucre a eu un résultat négatif.

Indubitablement la paralysie presque totale du sens du goût était due à une destruction des calices gustatifs et des autres petits organes périphériques qui le servent. On comprend que quelque portion du sens du salé ait pu rester conservée, étant donnée la situation latérale de la zone qui permettait une protection relative contre les gaz.

La muqueuse du dos de la langue apparaissait de couleur blanc rosé, pour devenir, çà et là, même nettement blanche, lorsqu'il allongeait fortement la langue. Cette constatation peut justifier les troubles de l'anorexie et de l'activité fonctionnelle du tube gastro-entérique déjà signalés par divers auteurs.

Pour ce qui regarde la sensibilité cutanée, on a constaté avant tout la disparition de la sensibilité pour la chaleur. De petits tubes pleins d'eau à 45° C pouvaient être placés en contact avec n'importe quelle partie du corps sans que l'on pût constater une différence entre ces tubes et d'autres d'égal calibre pleins d'eau à 10° C.

Il aurait été intéressant de répéter les classiques recherches de Goldscheider et de Veress pour déterminer les plus fines modalités de cette disparition; mais le temps manqua.

La sensibilité tactile était généralement obtuse: on trouva disséminées des zones d'anesthésie, avec des zones de sens régulier. Assez bien conservée la faculté de localisation.

Lorsqu'il avait les yeux bandés, il portait l'index de la main droite sur le point touché avec une épingle au dos de la main gauche, et *vice versa*; de même aussi sur l'avant-bras, à l'exclusion, bien entendu, des aires d'insensibilité. Là où le sens tactile apparaissait obtus, la localisation était incertaine et souvent erronée.

Les champs tactiles mesurés avec l'esthésiomètre de Weber ont présenté les dimensions suivantes:

Pointe de la langue, mm. 16 (normale mm. 1,1).

Face palmaire des trois premiers doigts, main droite, mm. 30 (normale, mm. 2,2).

Face palmaire du pouce gauche, mm. 31 (normale, 2,2).

Face palmaire de l'index gauche, mm. 41 (normale, 2,2).

Face palmaire du médius gauche, mm. 60 (normale, 2,2).

Joue droite, mm. 71 (normale, 11,3).

Joue gauche, mm. 74 (normale, 11,3).

Côté antérieur de l'avant-bras droit, mm. 140 (normale, mm. 15).

Côté antérieur de l'avant-bras gauche, mm. 180 (normale, mm. 15).

En prenant comme unité le diamètre établi comme normal pour les déterminations faites par Weber, l'agrandissement, en voie progressive, serait représenté par les chiffres suivants:

Peau du dos augmentation mm. 2,5.

Peau des joues " " 6,3.

Peau de l'avant-bras droit " " 9,3.

Peau de l'avant-bras gauche " " 12,6.

Peau de la main droite " " 13,6.

Peau du pouce gauche " " 13,6.

Pointe de la langue " " 14,6.

Peau de l'index gauche " " 18,6.

Peau du médius gauche " " 27,2.

Le passage de la perception unique à la perception double a toujours été brusque.

Les choses ci-dessus exposées se prêtent à quelques considérations de diverse nature.

Avant tout elles démontrent la nécessité qu'il y a, pour les médecins militaires, d'assujettir à un examen très minutieux les

soldats qui ont souffert les atteintes de gaz asphyxiants et toxiques, en soignant d'une manière particulière les offenses qu'ils ont pu ressentir dans les diverses sensibilités. Cela pour une exacte évaluation du trauma souffert en rapport avec les mesures médico-légales.

En second lieu elles font voir combien peuvent être graves les suites de l'intoxication, et conséquemment elles engagent à proscrire à l'avenir l'usage d'une arme qui apparaît d'une barbarie extrême.

Au point de vue de la physiologie, qui est le mobile principal de cette note, deux choses sont à observer.

Une bonne partie de la peau était dépourvue du sens thermique, tandis que celle-ci conservait, au moins sur sa plus grande extension, le sens tactile. Cette mutilation correspond à des faits que j'ai précédemment relevés dans des cas de rescision de troncs nerveux, sur lesquels je suis revenu récemment encore, et qui, comme différents auteurs, parmi lesquels Gley dans son traité, l'ont mis en évidence, servent à démontrer l'existence d'appareils et de voies nerveuses périphériques de sens thermiques distinctes de celles de la sensibilité générale.

Un autre fait intéressant pour la physiologie, c'est l'augmentation des champs tactiles. L'augmentation de la distance des deux pointes de l'esthésiomètre de Weber, nécessaire pour susciter une sensation distincte des pointes séparées, est notable sur toute l'extension explorée: la valeur de un devient, au dos, de 2,5 et s'élève à 13, 14 et plus, pour les zones douées des champs tactiles très petits.

Je regarde comme digne de remarque la relative égalité de l'augmentation proportionnelle des champs tactiles à la pointe de la langue, à la peau du côté interne du pouce de la main gauche, des trois premiers doigts de la main droite et de l'avant-bras gauche, zones dont les champs tactiles, chez l'homme normal, sont sensiblement divers (mm. 1,1, mm. 2,2, jusqu'à mm. 5 et mm. 15).

Si nous cherchons à examiner avec quelle théorie sur les champs tactiles s'accorde ce fait, il semble qu'on doive donner la préférence à la doctrine qui attribue la distribution, on pourrait peut-être dire la préparation, des champs tactiles aux centres nerveux, plutôt qu'à des dispositifs périphériques.

Cette doctrine est celle de Bernstein. Suivant ses idées, les champs tactiles sont l'expression de résistance à l'irradiation des stimulus provenant de la périphérie, dirigés vers les arborescences terminales centrales (R. y Cajal), ou vers le réseau fibrillaire diffus

(Golgi). Luciani a introduit le concept d'un pouvoir inhibiteur de l'irradiation, se développant des centres nerveux; concept qui tend, me semble-t-il, à détruire l'élément anatomique en présence d'une puissance dynamique.

Le cas que j'ai observé et que j'ai rapporté plus haut sert, à mon avis, à ranimer le débat, en ce que les faits observés ne trouvent une interprétation satisfaisante ni avec l'une, ni avec l'autre de ces doctrines.

Étant donné que la tonalité de tout le système nerveux apparaissait fortement déprimée, on pourrait justement affirmer que tous les pouvoirs inhibiteurs étaient affaiblis; et, si la limitation des champs tactiles dépend de pouvoirs inhibiteurs, on comprend immédiatement leur respectif agrandissement.

Cependant, il resterait à expliquer pourquoi les champs tactiles du dos sont à peine un peu plus que doublés, tandis que les champs du bout de la langue sont augmentés jusqu'à quatorze fois dans leur valeur originaire.

La sensation distincte de deux pointes à une certaine distance n'est pas une sensation élémentaire, mais elle implique un jugement, c'est-à-dire un processus psychologique, acte de conscience et de volonté, s'exerçant à travers la zone corticale qui reçoit les stimulus cutanés mécaniques de contact et de pression.

A cause de satisfactions à donner à des besoins physiologiques et à leur exercice corrélatif, j'estime qu'on ne peut rien objecter contre l'hypothèse suivant laquelle, dans la zone corticale où aboutissent les fibres sensibles provenant des zones fournies de champs tactiles très petits, ces fibres présentent un effiloquement arborescent beaucoup plus limité que celui des fibres provenant de zones fournies de champs tactiles très grands.

Pour mon compte je reconnais en cela une disposition anatomique. Toutefois celle-ci, comme toute chose rigide, ne répondrait pas au but, devant la variabilité des contingences de la vie; c'est pourquoi il est juste et pratique qu'elle soit assujettie à des pouvoirs dynamiques qui la rendent plus apte à s'acquitter du service de l'organisme.

Il y a deux pouvoirs dynamiques: les stimulus, qui proviennent de la périphérie pour susciter le processus psychologique, et le pouvoir inhibiteur déjà mentionné.

Ce dernier doit se faire sentir d'une manière prépondérante là où il satisfait mieux aux besoins de l'organisme, comme il arrive pour tous les autres pouvoirs inhibiteurs: par conséquent peu, pour les champs tactiles du dos; beaucoup, pour les champs des doigts.

Il ne resterait rien à ajouter, si l'on n'avait pas trouvé des augmentations plus importantes pour l'index et le médius de la main gauche. Mais, à cet égard, il convient de rappeler que le soldat tomba sur le côté gauche, et que, par conséquent, la main gauche resta probablement plus exposée à l'action des gaz toxiques, remportant des lésions plus importantes aux dépens de l'innervation périphérique, et dès lors avec une plus évidente répercussion sur la fonction centrale en question.

Pour finir, je crois que, bien qu'incomplète, la présente observation ne sera pas regardée comme inutile; grâce à elle j'ai eu l'occasion d'exposer quelque concept personnel touchant un paragraphe de la physiologie des organes des sens, concept qu'il me plaît de préciser: les champs tactiles constituent un phénomène essentiel psychologique, dérivant d'un travail d'examen conscient et volontaire des excitations portées à la zone sensitive de l'écorce cérébrale au moyen de fibres que des arborescences mettent en union entre elles, et au moyen du réseau fibrillaire diffus, et qui subissent une influence inhibitrice, laquelle restreint d'une manière différente et adéquate aux besoins de l'organisme l'ampleur des champs mêmes, mais pas au delà d'une limite anatomiquement préétablie.

Recherches sur la genèse de l'acide sulfocyanique chez les animaux (1).

IV^e et V^e NOTE

par le Dr S. DEZANI.

(Laboratoire de Matière Médicale et d'Atrochimie de l'Université de Turin,
dirigé par le Prof. P. Giacosa).

(RÉSUMÉ DE L'AUTEUR)

I.

L'élimination de l'acide sulfocyanique dans le jeûne.

Les recherches, dont je rapporte les résultats dans cette Note, ont eu pour but d'éclaircir une des nombreuses questions qui se présentent relativement à l'origine de l'acide sulfocyanique chez les animaux, et tout spécialement d'étudier si l'origine de ce composé est de nature *exogène* ou de nature *endogène*.

On sait que la composition de l'urine subit, quand, à une nutrition riche de protéines, on substitue une alimentation pauvre de N (Folin (2)) ou le jeûne (Benedict et Diefendorf (3)), une modification caractéristique pour ce qui regarde les fragments de la molécule protéique. Quelques-uns de ces fragments, comme l'urée et le soufre minéral, diminuent considérablement, aussi bien en

(1) *Archivio di Farmacol. sperim. e Scienze affini*, vol. XXV, p. 83 et p. 278 1918. Pour les Notes précédentes, voir *Arch. ital. de Biol.*, t. LXVI, p. 308 et LXVIII, p. 15.

(2) Voir, à ce sujet, MATHEWS, *Physiological Chemistry* (London, 1917), p. 707.

(3) *Ibid.*, p. 710.

valeur absolue qu'en valeur relative, tandis que d'autres, comme le soufre neutre et la créatinine (ou la somme créatine + créatinine) demeurent au même niveau en valeur absolue — ce qui démontre que leur quantité est indépendante de l'alimentation — et augmentent en valeur relative.

Ces résultats furent interprétés dans ce sens, que l'élimination de l'urée et du soufre minéral dépend surtout des protéines alimentaires: c'est-à-dire que ces corps représentent, pour la plus grande partie, des fragments de la molécule d'albumine venue du dehors qui n'a jamais fait partie intégrante des tissus de l'animal, puisque ses produits d'hydrolyse — les aminoacides — furent traités comme de simple matériel combustible. Leur origine étant principalement alimentaire, leur quantité dans l'urine mesure surtout les variations contingentes de l'alimentation; leur origine est donc principalement *exogène*.

La créatinine et le soufre neutre, au contraire, sont indépendants des protéines alimentaires, en tant qu'ils proviennent de la désintégration des protéines des tissus, désintégration qui dépend exclusivement de l'activité plus ou moins grande de ces tissus mêmes. Ces fragments dérivant de la destruction des protéines organisées, leur quantité dans l'urine peut bien mesurer l'intensité de la vie elle-même; leur origine est par conséquent essentiellement *endogène*.

Or nous pouvons nous demander quel est, sous ce point de vue, l'origine de l'acide sulfocyanique qui apparaît dans l'urine des animaux. Ce composé peut-il être classé seulement dans l'une ou dans l'autre de ces deux catégories de fragments de la molécule protéique, ou peut-il — comme d'autres substances — avoir une origine à la fois *exogène* et *endogène*?

Les sources de l'acide sulfocyanique urinaire, chez les animaux, peuvent être au nombre de trois. Il peut, avant tout, dériver d'acide sulfocyanique ingéré en nature avec les aliments. Cela est indubitablement vrai pour les carnivores, puisque, dans l'alimentation carnée, l'animal ingère toujours de petites quantités de cet acide: il est présent, en effet, dans le lait, dans le pancréas, dans le foie, dans les reins, dans les glandes salivaires, etc. (1).

Mais, chez l'herbivore aussi, une petite quantité de l'acide sulfocyanique urinaire peut dériver du même acide ingéré en nature avec l'alimentation.

(1) EDINGER et CLEMENS, *Zeitschr. f. klin. Mediz.*, 59, p. 218.

Il semble en effet qu'il se trouve de l'acide sulfocyanique dans les graines des crucifères (1); il peut aussi, dans l'intestin de l'herbivore, s'en former des isosulfocyanates de radicaux organiques contenus dans les végétaux. Un cas typique, c'est celui qui est rappelé par Stoecklin et Crochetelle (2), d'un lait qui se colorait nettement en rouge avec les sels ferriques et qui provenait d'animaux alimentés avec des tourteaux de graines de crucifères.

En second lieu l'acide sulfocyanique pourrait dériver principalement ou exclusivement de la désintégration des protéines alimentaires qui ne furent pas utilisées pour l'organisation ou la reconstruction cellulaire, c'est-à-dire avoir une origine principalement ou exclusivement exogène.

Enfin l'acide sulfocyanique de l'urine pourrait être — comme la créatinine — indépendant des protéines de l'alimentation et se former essentiellement dans la désintégration des protéines qui sont parties intégrantes de la cellule, c'est-à-dire avoir une origine principalement ou exclusivement *endogène*.

Autant que je sache, aucun auteur, jusqu'à présent, ne s'est posé la demande indiquée plus haut, ou n'a cherché la réponse dans l'expérimentation, bien que des questions latérales à celle-ci aient été l'objet de recherches, spécialement de la part des cliniciens.

Dans cette note je rapporte les résultats de mes recherches sur les variations de l'acide sulfocyanique durant le jeûne.

Pour ces recherches j'avais surtout besoin — devant faire une assez longue série d'analyses — de pouvoir disposer d'une méthode de dosage de l'acide sulfocyanique qui, à une certaine rapidité, joignît le mérite d'une extrême sensibilité et d'une grande exactitude. Or aucune des méthodes que j'avais employées jusque là, dans mes précédentes recherches (3), ne remplissait ces deux conditions à la fois.

Je pensai alors à recourir à la méthode indiquée par Rupp (4), et qui, du reste, avait déjà été appliquée, après des modifications opportunes, à l'urine humaine par Edinger et Clemens (*loc. cit.*). Cette méthode consiste à précipiter l'acide sulfocyanique de ses

(1) EULER, *Pflanzenchemie*, I, Braunschweig, 1908.

(2) *C. R.*, 150, p. 1530.

(3) *Arch. di Farmacol. speriment. e Scienze affini*, vol. XXIII, p. 245, et vol. XXIV, p. 113 et 189. — Voir aussi *Arch. ital. de Biol.*, t. LXVI, p. 328 et t. LXVIII, p. 15.

(4) *Ber. d. D. Chem. Ges.*, 35, p. 2191.

solutions avec de la solution de nitrate d'argent en présence d'acide nitrique, à faire agir sur le précipité une solution titrée d'iode en excès (l'iode oxyde l'acide sulfocyanique en acide sulfurique et iodure de cyanogène) et à titrer l'excès d'iode avec une solution titrée de thiosulfate sodique.

Mais lorsqu'on tenta d'appliquer cette méthode à l'urine de chien — animal que j'avais choisi pour mes expériences — les résultats obtenus furent absolument déconcertants: cette méthode m'indiquait des valeurs trop supérieures (jusqu'à dix fois) à celles précédemment obtenues par moi et par d'autres auteurs avec les autres méthodes. J'ai trouvé la cause de ce fait dans la présence, dans l'urine du chien, de l'acide thiosulfurique, composé qui présente en partie des réactions communes avec l'acide sulfocyanique (couleur verte avec de la solution de sulfate de cuivre et précipitation avec du nitrate d'argent). L'acide thiosulfurique de ces urines précipitait avec du AgNO_3 uni à l' HCl et au CNSH et donnait, par décomposition, de l' Ag_2S sur lequel venait agir aussi la solution d'iode. C'est pourquoi il fallait éliminer ce composé.

J'y suis parvenu en reprenant le précipité produit dans l'urine par le nitrate de Ag avec de l'ammoniaque, laquelle dissout seulement le chlorure et le sulfocyanure de Ag , et en reprécipitant de cette solution les deux derniers composés, sur lesquels on faisait ensuite agir la solution d'iode (1).

Voici, maintenant, quel a été le cours de mon expérience.

Un chien mâle du poids de kg. 14,6 fut introduit dans la cage le 11 novembre, au matin. L'animal reçut journellement, dans la période de temps précédant le jeûne, un seul repas, composé de 150 gr. de pain trempé dans 500 gr. de bouillon de légumes. Au bout de 7 jours, le chien fut assujéti au jeûne. Il pesait alors kg. 14,0. Dans la période du jeûne, dans le but d'obtenir une émission d'urine aussi régulière que possible, on administra journellement au chien 500 cm^3 d'eau légèrement salée ou sucrée; cela parce que l'animal refusait l'eau pure.

Durant tout le cours de l'expérience, le chien ne présenta pas de phénomènes dignes de remarque.

On recueillait journellement les urines, qui, d'ordinaire, étaient immédiatement analysées; dans le cas contraire, elles étaient conservées, après addition de chloroforme.

(1) Pour les particularités du dosage, je renvoie à la Note originale.

Au terme du jeûne, de la durée de 14 jours, le poids du chien était descendu à kg. 11,7.

Les dosages furent, autant que possible, opérés en double, de sorte que les valeurs rapportées ci-après correspondent presque toutes à la moyenne de deux déterminations concordantes.

Le tableau suivant résume les résultats obtenus.

TABLEAU I.

Date	Urine en cm ³	CNSH en gr.	Observations
12 novembre	360	0,0060	L'animal reçoit 150 gr. de pain dans 500 cm ³ de bouillon par jour.
13 "	540	0,0108	
14 "	395	0,0062	
15 "	340	0,0080	
16 "	635	0,0071	
17 "	500	0,0080	
18 "	420	0,0061	L'animal commence le jeûne.
Moyenne	—	0,0074	
19 novembre	700	0,0041	
20 "	460	0,0038	
21 "	545	0,0074	
22 "	340	0,0049	
23 "	705	0,0069	
24 "	175	0,0050	
25 "	110	0,0017	
26 "	190	0,0014	
27 "	450	0,0049	
28 "	470	0,0061	
29 "	570	0,0108	
30 "	500	0,0055	

TAB. I (suite).

Date	Urine en cm ³	CNSH en gr.	Observations
1 décembre	370	0,0023	L'animal reçoit le soir le repas habituel.
2 "	365	0,0043	
Moyenne	—	0,0049	
3 décembre	570	0,0078	
4 "	200	0,0025	
5 "	600	0,0079	
6 "	440	0,0055	
Moyenne	—	0,0059	

De ce tableau il résulte que, dans le jeûne aussi, le chien continue à éliminer de l'acide sulfocyanique avec l'urine.

Mais si l'acide sulfocyanique fut présent dans les urines du chien soumis au jeûne, son élimination présenta cependant une notable diminution: journellement, en moyenne, elle se réduisit de gr. 0,0074 à gr. 0,0049, subissant ainsi une diminution de 33,79%. Au terme du jeûne, l'élimination de l'acide sulfocyanique tend de nouveau à se porter au niveau normal (gr. 0,0059 en moyenne dans les quatre jours qui suivent le jeûne).

Je me suis ensuite demandé si la quantité pour cent de l'acide rhodanique ne pourrait pas, peut-être — tout en étant diminuée en valeur absolue — être augmentée en valeur relative par rapport à l'N total. C'est pourquoi je soumis aussi l'urine de chaque jour au dosage de l'N total: celui-ci fut exécuté avec la méthode de Kjeldahl, en opérant sur 10 cm³ d'urine filtrée, en portant ensuite le liquide au volume de 100 cm³ et en en distillant 25 cm³.

Le tableau II permet de comparer les chiffres de l'N total, ceux de l'N dû à l'acide sulfocyanique et la quantité pour cent de l'N du CNSH relativement à l'N total.

TABLEAU II.

Date	N total en gr.	N du CNSH en gr	Quantité % du N total en N du CNSH
12 novembre	3,484	0,0014	0,040
13 "	3,261	0,0025	0,076
14 "	4,202	0,0014	0,033
15 "	2,624	0,0018	0,068
16 "	6,248	0,0017	0,027
17 "	4,380	0,0018	0,041
18 "	2,536	0,0014	0,055
Moyenne	3,819	0,017	0,048
19 novembre	2,072	0,0009	0,043
20 "	2,465	0,0009	0,036
21 "	3,662	0,0017	0,046
22 "	2,475	0,0011	0,044
23 "	4,200	0,0016	0,038
24 "	2,282	0,0011	0,048
25 "	2,689	0,0004	0,014
26 "	3,526	0,0003	0,008
27 "	4,536	0,0011	0,024
28 "	3,327	0,0014	0,041
29 "	4,788	0,0025	0,052
30 "	2,910	0,0012	0,041
1 décembre	2,175	0,0005	0,023
2 "	1,547	0,0010	0,064
Moyenne	3,046	0,0011	0,037

Du tableau précédent il résulte que l'N de l'acide rhodanique urinaire, qui, journellement était, en moyenne, de gr. 0,0017, dans la période d'observation, s'abaisse, dans le jeûne, à gr. 0,0011; c'est-à-dire qu'il diminue d'environ $\frac{1}{3}$ sur sa valeur initiale, tandis que l'élimination de l'N total passa, dans les 24 heures, de gr. 3,819, en moyenne, à gr. 3,046, avec une diminution de $\frac{1}{5}$ seulement sur sa valeur initiale. L'N de l'acide sulfocyanique, qui représentait, en moyenne, 0,048 % de l'N total dans la période précédant le jeûne, n'en représentait plus ensuite que 0,037 %.

Le contenu en CNSH de l'urine était ainsi diminué, non seulement en valeur absolue, mais aussi en valeur relative.

La permanence de l'acide sulfocyanique dans l'urine, même dans des périodes de jeûne prolongé, nous atteste, d'un côté, que ce composé se forme, dans le métabolisme cellulaire, de la désintégration des protéines organisées de la cellule même, tandis que, d'autre part, sa diminution dans le jeûne nous démontre qu'une fraction de ce composé, en conditions normales, a son origine (à part celui qui est ingéré en nature) dans la destruction des protéines alimentaires.

Aucune relation n'existe entre la quantité d'acide sulfocyanique et la quantité de N éliminé dans l'urine; la quantité pour cent de l'N de ce corps par rapport à l'N total varie en effet, dans le jeûne, dans des limites très étendues (de gr. 0,008 %, le 26 novembre, à gr. 0,064, le 2 décembre). Peut-être cette indépendance entre ces deux valeurs peut-elle être mise en rapport avec les faits observés par Plimmer (1) dans l'oxydation des aminoacides, dont quelques-uns ne fournissent que des traces d'acide cyanhydrique, tandis que d'autres, tels que la glycocolle et l'acide aspartique, en fournissent des quantités notables (glycocolle 11,1 %; acide aspartique 7,7 %).

Or il peut se faire — si, comme il est probable, l'acide sulfocyanique dérive de composés nitriliques engendrés dans le métabolisme cellulaire — que, chez l'animal aussi, comme *in vitro*, les aminoacides puissent donner des quantités d'acide cyanhydrique ou d'autres composés cyaniques variables d'un acide à l'autre; et, conséquemment, il n'est pas à exclure que les protéines alimentaires contenant une quantité pour cent plus élevée de glycocolle et d'acide aspartique puissent donner, dans leur désintégration, de plus grandes quantités de composés nitriliques (et par con-

(1) *Maly's Jahresb.*, 1904, p. 17.

séquent d'acide sulfocyanique) que d'autres protéines à bas contenu en ces deux aminoacides.

Et alors l'animal pourrait, même dans le jeûne, éliminer plus ou moins d'acide rhodanique, suivant que, pour les fins de son métabolisme, il puise, de temps à autre, plus ou moins largement à des protéines plus ou moins riches de ces deux aminoacides.

C'est là une simple hypothèse; mais je me réserve de voir plus tard si elle répond à la réalité des faits.

Les conclusions que l'on peut tirer de ce que nous venons d'exposer sont les suivantes:

1° Le chien, même durant le jeûne prolongé, continue à éliminer de l'acide sulfocyanique avec l'urine.

2° Il est résulté de nos recherches que, en moyenne, la quantité de cet acide éliminée dans le jeûne est inférieure de $\frac{1}{3}$ (33,79 %), comparativement à celle qui est éliminée dans la période de temps précédant le jeûne. L'acide sulfocyanique a donc une origine principalement exogène.

3° On n'a observé aucune corrélation entre la quantité de N total urinaire et la quantité d'acide sulfocyanique éliminée.

II.

1. — L'influence de l'alimentation

sur l'élimination de l'acide sulfocyanique urinaire chez le chien.

Les recherches précédentes devaient évidemment être complétées, en tant qu'il était nécessaire de démontrer que, en réalité, l'élimination de l'acide sulfocyanique doit être mise en relation avec le genre de l'alimentation.

Autant que je sache, deux auteurs seulement ont traité de la question qui nous occupe, et tous deux ont conclu en sens négatif.

Bruylants, en effet, affirme que, chez l'homme, l'élimination de l'acide sulfocyanique est variable d'un individu à l'autre, constante pour le même individu, mais absolument indépendante du genre de nutrition (1).

L'auteur expérimenta sur trois groupes de personnes, de trois individus chacun, qui, dans la période préparatoire, eurent tous

(1) *Bull. de l'Acad. de Méd. de Belgique*, 2, p. 18 et 137.

les mêmes aliments, et, dans le cours de l'expérience, furent soumis à une diète diverse; il constata que les personnes, bien que nourries d'une manière égale, montraient toutefois un contenu différent en acide sulfocyanique dans la salive et dans l'urine, mais que ce contenu se maintenait constant chez les mêmes individus, alors même que leur alimentation subissait des modifications.

Ainsi, dans le groupe A, le contenu en sulfocyanate ammonique de la salive, durant 5 jours, varia seulement: pour l'individu 1, entre gr. 0,085 et 0,095 par litre; pour l'individu 2, entre gr. 0,030 et 0,050 et, pour l'individu 3, entre gr. 0,060 et 0,080. Dans l'urine, le contenu en ce sel oscilla, respectivement, entre gr. 0,0031 et 0,0039 pour l'individu 1; entre gr. 0,0021 et 0,0030 pour le 2 et entre gr. 0,0030 et 0,0045 pour le 3 et par litre d'urine.

C'est aux mêmes résultats qu'arriva aussi Grober (1) en expérimentant sur la salive humaine d'individus sains et de très nombreux patients.

Je dirai immédiatement que mes expériences sur le chien m'ont conduit à des résultats diamétralement opposés à ceux qui ont été signalés par Bruylants et par Grober, puisque, conformément à ce qu'il était permis de déduire de mes recherches sur l'élimination de l'acide sulfocyanique durant le jeûne, j'ai constaté une nette influence du genre de l'alimentation sur le contenu de cet acide dans l'urine.

Quelles sont les raisons de ces divergences?

La première qui se présente — mais peu probable, à en juger d'après quelques données positives que je possède déjà — peut résider dans la diversité du genre animal soumis à l'expérience. Il est inutile de rappeler ici que le métabolisme est différent, sous beaucoup de points de vue, d'un animal à l'autre, et que, par conséquent, il est toujours dangereux de rapporter, sans autre, les expériences faites sur un animal déterminé à un autre animal de genre et parfois même d'espèce différente.

La seconde cause, qui est plus probable, est à rechercher dans la technique de l'expérimentation. Bruylants aussi bien que Grober ne disent rien relativement au genre d'alimentation employé dans leurs expériences, ce qui permet de supposer que les modifications adoptées — surtout qu'il s'agissait d'expériences faites, comme celle de Grober, dans une clinique — n'étaient pas si profondes qu'elles pussent marquer une séparation nette entre un genre d'alimentation et l'autre, et que les individus continuaient à in-

(1) *D. Archiv f. klin. Mediz.*, 69, p. 243.

gérer d'assez grandes quantités de protéines même dans les jours d'expérience. Il fallait, à mon avis, pour arriver à une déduction sûre à cet égard, établir une différence nette entre le genre d'aliments administrés dans la période préparatoire et celui des aliments donnés les jours d'expérience, et surtout il était nécessaire de prolonger la durée des expériences, durée qui, dans les recherches de Bruylants, ne dépassa jamais 3-5 jours (1). Et cela est d'autant plus nécessaire que, comme j'ai pu le constater, dans le passage, par ex., d'une diète riche de N à une pauvre, l'élimination de l'acide sulfocyanique continue, pendant un certain temps, à se maintenir à sa valeur primitive; ce n'est que plus tard, c'est-à-dire 3 à 4 jours après qu'a eu lieu le passage, qu'elle tend à s'abaisser. Il est donc évident que, en expérimentant pendant un temps insuffisamment long, on obtient des résultats d'où on est porté à tirer des déductions qui semblent apparemment fondés sur des données expérimentales, mais que la critique ne nous permet pas d'accepter.

Enfin une troisième cause est peut-être à rechercher dans la technique analytique.

Grober s'est borné, dans ses recherches, à signaler l'intensité de la réaction obtenue de la salive avec le chlorure ferrique; Bruylants opérait l'extraction de l'acide sulfocyanique, de l'urine acidifiée avec de l'acide chlorhydrique, au moyen de l'éther; mais on ignore si l'extraction de ce composé, laquelle, selon Bruylants, est complète pour l'acide sulfocyanique ajouté exprès à l'urine, est aussi complète pour l'acide sulfocyanique normal urinaire, surtout lorsque — comme en conditions normales — le contenu de ce composé, dans l'urine des 24 heures, est de quelques milligrammes seulement; et on ignore également si la méthode est suffisamment sensible pour pouvoir révéler des variations dans ce contenu, lorsque ces variations tombent dans la limite de quelques milligrammes.

J'ai donc cherché, dans mes expériences, à remédier à ces inconvénients, tout d'abord en établissant une séparation nette entre un genre d'alimentation et l'autre; en second lieu, en recourant, dans mes analyses, à une méthode beaucoup plus sensible et plus exacte pour le dosage de l'acide sulfocyanique, telle qu'est celle qui a été indiquée par Rupp et par Edinger, et que j'ai opportunément modifiée (2).

(1) Grober ne dit absolument rien touchant la durée de ses expériences.

(2) Voir le texte original de la Note IV, *Archiv. di Farmacol. speriment. e Scienze affini*, vol. XXV, 1918.

J'ai divisé les expériences en deux séries: dans la première, j'ai étudié l'élimination de l'acide sulfocyanique urinaire dans l'alimentation, d'abord pauvre, puis riche de N protéique, mais exempt de composés puriniques; dans la seconde série, j'ai voulu rechercher l'influence des corps puriniques sur l'élimination de ce composé.

I^{re} SÉRIE. — Un chien du poids de kg. 10,8 fut introduit dans la cage le 1^{er} décembre 1917. Pendant une période d'observation de 12 jours, le chien fut assujéti à une diète exclusivement végétale, recevant gr. 150 de pain trempé dans 500 gr. de bouillon de légumes et environ 50 grammes de légumes (choux, pommes de terre, etc.). La quantité de N ingérée journellement ne dépassait pas 2 grammes.

Ensuite l'animal, pendant 6 jours consécutifs, reçut une alimentation riche de N, mais constituée par des protéines ne contenant que des traces de bases puriniques ou de corps générateurs de bases puriniques. Le chien eut ainsi, par jour, gr. 100 de pain trempé dans 500 gr. d'eau, plus deux œufs (du poids moyen de gr. 50 l'un) et gr. 20 de caséine. La quantité de N ainsi ingérée journellement par l'animal était plus que triple (environ gr. 6,5), comparativement à celle de la période d'observation.

Chaque jour on recueillait l'urine, qui, d'ordinaire, était immédiatement analysée; dans le cas contraire, on y ajoutait du chloroforme pour la conserver.

Le tableau suivant résume les données analytiques de l'expérience.

TABLEAU III.

Date	Urine en cm ³	Acide sulfocyanique en gr.	Observations
1917			
1 ^{er} décembre	450	0,0049	Le chien reçoit des aliments d'origine végétale et pauvres de N.
2 "	370	0,0028	
3 "	365	0,0043	
4 "	570	0,0078	
5 "	200	0,0025	
6 "	600	0,0079	
Moyenne	—	0,0049	

TABL. III (suite).

Date	Urine en cm ³	Acide sulfocyanique en gr.	Observations
1917			
7 décembre	440	0,0055	Le chien reçoit des aliments d'origine végétale et pauvres de N.
8 "	305	0,0033	
9 "	370	0,0032	
10 "	295	0,0049	
11 "	570	0,0061	
12 "	265	0,0036	
Moyenne	—	0,0044	
13 décembre	480	0,0094	Le chien reçoit des aliments d'origine animale et riches de N.
14 "	240	0,0059	
15 "	525	0,0057	
16 "	490	0,0105	
17 "	405	0,0091	
18 "	555	0,0087	
Moyenne	—	0,0082	
19 décembre	240	0,0084	Le chien reçoit des aliments d'origine végétale et pauvres de N.
20 "	440	0,0056	
21 "	365	0,0092	
22 "	570	0,0073	
23 "	395	0,0050	
24 "	355	0,0038	
25 "	680	0,0053	

Les données exposées dans ce tableau fournissent la confirmation expérimentale des déductions que j'avais tirées de mes recherches sur l'élimination de l'acide sulfocyanique dans le jeûne.

Avec le passage d'une alimentation pauvre à une autre riche de N, le chien a presque doublé la quantité de cet acide éliminé avec l'urine: gr. 0,0082, en moyenne, dans les 24 heures, contre gr. 0,0049 et gr. 0,0044, en moyenne, dans les 24 heures de la période d'observation; le rapport entre ces moyennes est $= 1,78$. L'élimination de l'acide rhodanique se maintint encore élevée les 4 jours qui suivirent la cessation de la diète riche de N protéique, puis elle s'abaissa à la valeur normale de la période d'observation. Évidemment le surplus d'acide sulfocyanique éliminé ne peut être dérivé que de la décomposition des protéines alimentaires, puisque, dans l'alimentation que j'ai choisie pour cette expérience, il n'y a pas lieu de penser à de l'acide sulfocyanique préformé dans les aliments.

A cette assertion on pourrait cependant objecter que ce surplus d'acide rhodanique aurait pu trouver exclusivement origine dans la désintégration des protéines des tissus, protéines qui se seraient renouvelées avec une augmentation d'énergie à la suite de l'introduction de plus grandes quantités de N protéique avec l'aliment; et la chose — bien qu'elle semble peu probable — n'est pas à exclure purement et simplement; toutefois cette objection, alors même qu'elle aurait une valeur réelle, ne changerait pas la substance de mon affirmation, c'est-à-dire que l'élimination de l'acide sulfocyanique urinaire a lieu, comme dans le cas de l'urée et de l'acide urique, en dépendance — directe ou indirecte, peu importe — des protéines alimentaires.

II^e SÉRIE. — La seconde série de ces recherches fut conduite dans le but d'établir si, en substituant, à des aliments ne contenant que des traces de bases puriniques ou de corps générateurs de bases puriniques, des aliments riches de ces corps, on pouvait observer une modification dans l'élimination de l'acide sulfocyanique. Bruylants, comme je l'ai rappelé dans une de mes précédentes notes (1), émet l'hypothèse que l'acide rhodanique pourrait dériver, dans l'échange, de la décomposition des bases puriniques.

Après une période d'observation de 6 jours, durant laquelle le chien avait été tenu à une diète formée de 150 gr. de pain trempé dans du bouillon obtenu d'une petite quantité de légumes (gr. 20-25), l'animal reçut, pendant 6 jours consécutifs, un repas composé de

(1) DEZANI, *Recherches sur la genèse de l'acide sulfocyanique chez les animaux*.
Note III. Voir dans ce vol. des *Arch. ital. de Biol.*, p. 15.

100 gr. de pain et de 200 gr. de rate dans 500 gr. de bouillon. L'animal ingéra, comme précédemment, dans la période d'observation, environ 2 gr. de N par jour, tandis qu'ensuite il en ingéra en moyenne environ gr. 6,5 par jour.

Le contenu en bases puriniques de la rate (suivant les données des auteurs) peut être estimé à environ gr. 0,8-0,9 par repas.

Le tableau suivant permet de suivre le cours de l'expérience.

TABLEAU IV.

Date	Urine en cm ³	Acide sulfocyanique en gr.	Observations
28 déc. 1917	340	0,0051	L'animal reçoit 150 gr. de pain trempé dans 500 gr. de bouillon de légumes, plus gr. 20-25 de légumes.
29 " "	680	0,0037	
30 " "	550	0,0049	
31 " "	500	0,0032	
1 janv. 1918	490	0,0040	
2 " "	320	0,0038	L'animal reçoit gr. 100 de pain et gr. 200 de rate dans 500 gr. de bouillon.
Moyenne	—	0,0041	
3 janv. 1918	280	0,0045	
4 " "	380	0,0082	
5 " "	290	0,0040	
6 " "	445	0,0096	L'animal est remis à une diète pauvre de N.
7 " "	625	0,0115	
8 " "	340	0,0042	
Moyenne	—	0,0070	
9 janv. 1918	395	0,0068	
10 " "	450	0,0095	
11 " "	250	0,0032	
12 " "	380	0,0040	
14 " "	450	0,0050	

Comme il résulte des données qui viennent d'être exposées, dans cette expérience, également, l'animal a répondu à l'ingestion d'une plus forte quantité de N protéique par une plus grande élimination d'acide sulfocyanique urinaire, ce qui concorde parfaitement avec les résultats de l'expérience précédente. Mais, dans les conditions de cette expérience, il n'a été possible de constater aucune influence de la part des nucléoprotéides de la rate. En effet l'augmentation de l'acide rhodanique fut un peu moindre que celle qu'on avait rencontrée dans l'expérience précédente: le rapport des moyennes est ici = 1,70.

Je ne me crois cependant point autorisé pour cela à nier que les bases puriniques puissent concourir, dans le métabolisme animal, à la production d'acide rhodanique; la question a besoin d'être ultérieurement étudiée avant qu'on puisse se prononcer à son sujet d'une manière définitive.

Toutefois, d'après les résultats de ces expériences et de celles qui précèdent, un fait reste bien établi, à savoir que *l'élimination de l'acide sulfocyanique urinaire a lieu en dépendance des protéines alimentaires, et que son origine est par conséquent de nature principalement exogène.*

2. — Sur le siège de formation de l'acide sulfocyanique chez les animaux.

J'aurais vivement désiré pouvoir traiter amplement, et avec tous les moyens que la technique physiologique met aujourd'hui à notre disposition, la question du siège de formation de l'acide sulfocyanique chez les animaux; malheureusement les difficultés créées par les circonstances actuelles m'obligent à renvoyer à des temps meilleurs l'étude approfondie de cette partie relative à la genèse de l'acide sulfocyanique.

Laissant donc de côté, pour le moment, l'exposition de la littérature sur la question, je me contente de rapporter ici le résultat d'une expérience dont le but était de rechercher si la formation d'acide sulfocyanique, provenant des nitriles gras, dans l'organisme animal, est une synthèse due exclusivement à l'activité des cellules rénales. J'ai déjà démontré, dans d'autres recherches (1), que les nitriles mettent en liberté, dans l'organisme, de l'acide cyanhy-

(1) *Arch. ital. de Biol.*, t. LXVI, p. 328-352, 1916-1917.

drique, et que celui-ci se forme — ou, pour le moins, se retrouve — dans tous les tissus de l'animal: sang, viscères, masse musculaire, etc. Mais il n'était point à exclure *a priori* que l'union de l'acide cyanhydrique avec le sulphydrile pût être exclusivement une fonction des reins. Dans ce cas, évidemment, l'acide sulfocyanique devrait apparaître seulement dans l'urine; dans le cas contraire, c'est-à-dire si cette synthèse pouvait se produire aussi dans les autres organes, l'acide sulfocyanique devrait se retrouver également dans les autres liquides et sécrétions de l'animal.

Ces recherches, je les fis ordinairement sur le chien. La salive de cet animal peut ne pas contenir d'acide sulfocyanique; son sang n'en contient pas du tout (De Souza (1)). Cependant, pour plus de sûreté, j'en fis la recherche dans la salive et dans le sang du chien qui me servit pour l'expérience; mais le résultat fut négatif.

La méthode de recherche fut la suivante:

la salive et le sérum — après adjonction d'un volume égal d'alcool — furent coagulés à l'ébullition; le liquide filtré fut concentré à petit volume, acidifié avec de l'acide sulfurique et extrait avec de l'éther. La solution éthérée, à son tour, fut battue avec une solution diluée de chlorure ferrique; on n'observa pas trace de coloration rouge.

J'administrai alors au chien, qui était de grosse taille, 8 cm³ d'acétonitrile en deux jours; quand les urines commencèrent à se colorer nettement en rouge avec le FeCl₃, je pris, de l'animal, une certaine quantité de salive et de sang, et ce fut avec la plus grande facilité que, avec la technique de recherche décrite ci-dessus, je constatai, dans ces deux liquides, la présence de l'acide sulfocyanique.

Cette expérience nous démontre que *la synthèse de l'acide sulfocyanique, chez le chien, à la suite de l'administration de nitriles gras, n'est pas — ou n'est pas exclusivement — une fonction des reins.*

Les conclusions de ces recherches peuvent être ainsi formulées:

1° L'élimination de l'acide sulfocyanique urinaire, chez le chien, dépend du genre d'alimentation. Avec le passage, d'une

(1) *Maly's Jahresber.*, 1907, p. 168.

alimentation pauvre, à une alimentation riche de N, le chien a en effet doublé la quantité de cet acide éliminée avec l'urine dans les 24 heures. Avec la substitution, à des aliments ne contenant que des traces de bases puriniques libres — ou de corps générateurs de bases puriniques — d'aliments riches de ces corps, on n'a cependant pas pu démontrer une influence des bases puriniques sur la production et sur l'élimination de l'acide sulfocyanique.

2° La formation d'acide sulfocyanique, provenant de l'acide cyanhydrique engendré par les nitriles ingérés, n'est pas, chez le chien — ou n'est pas exclusivement — une fonction des reins.

REVUE DE PHYSIOLOGIE

par le Dr G. BUGLIA, Aide.

(Institut de Physiologie de l'Université de Pise).

1. — A. AMATO.

Sur la fonction du cœur durant les processus de réparation de lésions du myocarde (1).

Les expériences furent faites sur des grenouilles (*Discoglossus pictus*), chez lesquelles on déterminait une lésion du myocarde au moyen d'une petite spatule de platine rougie au feu. A divers intervalles de temps après cet acte opératoire (de 1 à 60 jours), l'A. étudia les propriétés fonctionnelles du myocarde, c'est-à-dire la courbe de contraction, le seuil d'excitabilité, la période de latence et la phase réfractaire; il étudia en outre les effets de la stimulation du vague.

Les conclusions auxquelles arrive l'A. sont les suivantes:

Le myocarde ressent peu, ou même ne ressent aucunement, les effets de lésions traumatiques circonscrites, soit dans la phase spécialement destructive des constituants de la paroi musculaire, c'est-à-dire dans les premiers jours consécutifs à la lésion, soit dans les phases ultérieures de réparation.

Conséquemment, en rapportant les résultats obtenus expérimentalement dans le champ de la pathologie humaine, l'A. constate qu'ils concordent, dans les grandes lignes, avec ce qui a été observé dans les cas où la rapide intervention chirurgicale a pu éviter les effets mortels d'une lésion traumatique circonscrite du myocarde.

Toutefois, des recherches sus-mentionnées, il résulte que, dans le myocarde lésé, il peut se manifester des modifications des propriétés fonctionnelles

(1) *Arch. di Fisiologia*, vol. XV, p. 293-307, 1917.

des fibres-cellules musculaires, modifications qui, dans leur ensemble, peuvent être regardées comme consistant:

1° en une diminution de la contractilité du myocarde; et par conséquent en une diminution de la durée de la systole et en un abaissement de la courbe de contraction;

2° en des modifications du seuil d'excitabilité et en un allongement presque constant de la phase réfractaire; tous ces faits apparaissent exagérés à la suite de la stimulation rythmique (fatigue) du myocarde;

3° en une diminution du pouvoir d'inhibition du vague.

2. — A. BERTI et F. URBAN.

Action de la strychnine

sur la mobilité de l'estomac et sur la progression de la nourriture le long du canal gastro-entérique (1).

Les Auteurs ont étudié l'action de la strychnine sur le péristaltisme et sur l'évacuation de l'estomac et sur la progression des matériaux alimentaires le long du tube intestinal, chez les chats, en employant la méthode du *repas bismuthique* et en faisant des observations radioscopiques.

La strychnine fut employée à diverses doses, par injections et par la bouche. D'après les résultats obtenus dans les expériences faites sur 12 animaux, les Auteurs arrivent aux conclusions suivantes:

La strychnine injectée sous la peau, à petite dose, au moment du repas, détermine, dans une première période, une accentuation du péristaltisme gastrique avec accélération de l'évacuation pylorique; dans une seconde période, au contraire, un ralentissement, et l'estomac prend la forme d'une clepsydre.

A doses moyennes, il n'y a pas d'augmentation de péristaltisme ni d'accélération de l'évacuation, mais, dès le commencement, l'estomac se montre lent dans le péristaltisme et dans l'évacuation, dilaté dans la partie cardiaque et en état spasmodique dans la partie pylorique: l'évacuation totale a lieu dans un temps presque double de celui dans lequel il s'accomplit en conditions normales.

A doses élevées, les phénomènes susdits se manifestent d'une manière encore plus accentuée, et l'évacuation peut exiger jusqu'à trois fois le temps de l'évacuation normale.

Administrée par la bouche avec le repas, la strychnine, à petites doses,

(1) *Arch. di Farm. sperim. e Scienze affini*, vol. XXIV, p. 361-390, 1917.

après une légère accélération du péristaltisme et de l'évacuation gastrique, produit un ralentissement; l'évacuation s'accomplit en 4 heures environ.

Avec des doses moyennes, la période d'accélération est plus accentuée, mais, dans un second temps, on a une contraction tonique de la partie moyenne de l'estomac, qui devient ainsi bilobé, et la nourriture reste amassée en forme de bloc immobile dans la partie pylorique; c'est pourquoi l'évacuation se ralentit et peut durer plus du double de temps qu'en conditions normales.

A dose élevée, la forte accélération du péristaltisme et celle de l'évacuation ne subissent pas d'arrêts, et l'évacuation complète de l'estomac exige moins de temps qu'en conditions normales.

Pour ce qui concerne la progression du matériel bismuthique le long de l'intestin grêle et du gros intestin, les Auteurs ont observé que la strychnine, administrée par injection sous-cutanée et par la bouche, retarde l'apparition du bismuth dans le gros intestin, dans les cas où elle retarde l'évacuation stomacale; au contraire, dans les cas où la strychnine produit une forte accentuation des mouvements péristaltiques de l'estomac, avec évacuation pylorique plus rapide, on a également une accentuation marquée des mouvements péristaltiques de l'intestin, avec progression plus rapide du matériel alimentaire le long de tout le canal intestinal.

Les Auteurs ont constaté en outre, au cours des expériences, l'action cumulative et l'action à distance de la strychnine sur le tonus, sur le péristaltisme et sur l'évacuation stomacale.

3. — I. BILANCIONI.

Altérations anatomiques des voies aériennes

et des premières voies digestives par les « gaz asphyxiants » (1).

Après une revue historique sur l'emploi des gaz asphyxiants dans un but de guerre, l'A. rappelle les principales propriétés chimiques et physiques des gaz asphyxiants qui sont employés de préférence dans la guerre actuelle, et il rapporte les observations cliniques et anatomo-pathologiques faites précédemment par d'autres auteurs, relativement aux empoisonnements par ces gaz.

Il trace le tableau pathologique de cet empoisonnement et il résume les symptômes dus, soit à l'irritation des muqueuses, soit à l'intoxication de l'organisme.

Enfin il rapporte les résultats qu'il a obtenus, concernant les altérations

(1) *Arch. di Farm. speriment. e Scienze affini*, vol. XXIII, p. 3-32, 1917.

anatomo-pathologiques et histologiques des voies aériennes et des premières voies digestives, dans des expériences faites sur des animaux (souris blanches et lapins) soumis à l'action du phosgène et des vapeurs de brome.

Il conclut en affirmant que les lésions élémentaires produites par les gaz asphyxiants sont peu nombreuses, mais d'une extrême gravité, surtout dans le cas du phosgène: exfoliation, rupture et nécrose de la muqueuse du larynx, de la trachée, des grosses bronches et parfois des alvéoles pulmonaires; œdème de la sous-muqueuse de l'œsophage et du poumon; hyperhémie très intense et rupture des parois vasculaires, déterminant un épanchement du sang dans la sous-muqueuse laryngienne; fragmentation musculaire dans quelques muscles intrinsèques du larynx (dilatateurs et constricteurs de la glotte), vraisemblablement due, en partie, aux mouvements d'ouverture et de fermeture du larynx, accomplis convulsivement par l'animal en présence de l'onde de gaz toxique.

4. — B. BOLDRINI.

Sur la digestibilité et l'assimilabilité du pain *Fruges* (1).

Après avoir exposé les notions que l'on possède sur la composition chimique des divers constituants des graines (blé et seigle) dans la période de la germination, l'A. rapporte les données obtenues dans des expériences qu'il a faites pour établir comment varient l'azote aminique et les substances réduisantes dans le blé durant les premiers jours de la germination, et enfin il expose les résultats de quelques recherches sur l'échange chez deux individus alimentés avec du pain *Fruges*, c'est-à-dire avec du pain provenant de blé entré en germination.

La conclusion à laquelle arrive l'A. est que le pain *Fruges*, avec diète mixte, entraîne, comme conséquence, une absorption plus grande d'azote. Toutefois l'A. croit que, si la quantité de pain *Fruges* administrée aux deux sujets en expérience avait été plus grande, ou bien si ceux-ci n'avaient pas été, pendant plusieurs mois, habitués à manger du pain riche de son (farine blutée à 90 %), on aurait probablement obtenu des résultats différents; et cela est déduit du fait que, bien que les fonctions digestives, chez les individus en expérience, se fussent maintenues intègres, cependant le contenu en eau des fèces alla en augmentant, ce qui doit être considéré comme un état prodromique d'altérations inflammatoires du tube gastro-entérique.

(1) *Arch. di Farmacol. speriment. e Scienze affini*, vol. XXIV, p. 313-335, 1917.

5. — G. BOLOGNESI.

La coagulation du sang dans les interventions opératoires (1).

Des recherches de l'A., il résulte que, à un degré divers, mais d'une manière assez constante, on a une augmentation post-opératoire de la coagulation du sang, et cela, aussi bien dans les cas où l'intervention chirurgicale est pratiquée durant l'éthéro-narcose, que dans les cas où, au contraire, aucune narcose générale n'a été exécutée.

Cette accélération de la coagulation du sang, consécutive à une intervention opératoire, n'est d'ailleurs, ni d'un degré important, ni de longue durée, puisqu'elle tend à disparaître quelques jours après l'acte opératoire.

6. — F. BOTTAZZI.

Recherches sur la glande salivaire postérieure des céphalopodes (2).

L'A. divise le présent travail en divers chapitres: I. Introduction. II. Expériences sur l'activité sécrétrice de la glande salivaire postérieure des céphalopodes, sur la contractilité de cette dernière et sur celle du conduit excréteur: III. Résultats des précédentes recherches. IV. Action de quelques poisons sur l'activité sécrétrice de la glande salivaire des céphalopodes. V. Considérations générales sur l'action des poisons et sur l'activité sécrétrice de la glande. VI. Action physiologique de la sécrétion de la glande salivaire postérieure des céphalopodes. VII. Conclusions et considérations générales touchant la nature du poison contenu dans la sécrétion de la glande salivaire postérieure des céphalopodes.

Pour ce qui se rapporte à cette dernière partie, l'A. croit que le poison ne peut pas être considéré comme identique à la tyramine, comme l'avait précédemment affirmé Henze, car, lorsqu'on le fait agir sur la musculature lisse, il ne manifeste pas toujours une action analogue à celle de la tyramine.

7. — B. BRUNACCI.

Sur la fonction sécrétrice de la parotide chez l'homme.**Note IV. — Influence de l'attention dirigée sur des stimulus olfactifs (3).**

L'A. ayant trouvé, dans des recherches précédentes, que l'activité psychique influe sur la sécrétion de la glande parotide, en y déterminant un

(1) *Clin. Chirurg.*, anno XXIV, p. 1-10, 1916.

(2) *Pubbl. della Staz. Zool. di Napoli*, vol. I, p. 59-146, 1916.

(3) *Arch. di Fisiol.*, vol. XV, p. 169-178, 1917.

degré différent d'inhibition, recherche si les stimulus sensoriels simples (olfactifs), appliqués en même temps que les stimulus gustatifs (acide acétique), manifestent également, eux aussi, une influence inhibitrice sur la sécrétion de la salive parotidienne de l'homme, et, en même temps, s'ils exercent une influence sur la qualité de la salive. Le stimulus olfactif est donné par des odeurs *agréables* (essence d'orchidée, d'ambre et de girofle) et par des odeurs *désagréables* (sulfure de carbone et *assa foetida*).

Appelant *normale*, la salive sécrétée durant la simple application du stimulus gustatif, et d'*inhibition*, celle qui est sécrétée durant l'application simultanée des deux stimulus (gustatif et olfactif), l'A. établit des rapports entre la vitesse de sécrétion de la salive normale et celle de la salive d'inhibition. Pour ce qui concerne les variations de qualité, il résulte que l'alcalinité, la conductibilité électrique et l'azote total augmentent dans la salive d'inhibition obtenue avec un stimulus gustatif faible et un stimulus olfactif fort (odeurs agréables), tandis que, avec un stimulus gustatif fort et un stimulus olfactif fort, l'alcalinité et la conductibilité électrique diminuent, et l'azote, au contraire, tendrait à augmenter un peu.

Pour ce qui regarde la quantité, un stimulus sensoriel, appliqué en même temps qu'un stimulus gustatif, exerce une action inhibitrice qui est surtout due à l'attention que l'individu porte sur le stimulus sensoriel.

8. — B. BRUNACCI.

Sur la fonction sécrétrice de la parotide chez l'homme.

Note V. — Influence de l'attention dirigée sur des stimulus acoustiques (1).

L'A. rapporte les résultats obtenus dans des expériences exécutées pour constater l'influence que les *stimulus acoustiques* exercent sur la sécrétion de la glande parotide chez l'homme.

Ils démontrent que la vitesse de sécrétion de la glande parotide se réduit d'environ la moitié durant l'application du stimulus acoustique, et qu'il n'y a pas de différence dans l'intensité de l'action inhibitrice entre un stimulus acoustique intense et un stimulus acoustique faible. Le stimulus acoustique harmonique détermine cependant une diminution de sécrétion très supérieure à celle de divers autres stimulus acoustiques.

De même que d'après les expériences relatives aux stimulus olfactifs, d'après celles-ci également, relatives aux stimulus acoustiques, on constate que le résultat inhibiteur total peut être divisé en deux phases, c'est-à-dire en une phase dans laquelle la sécrétion glandulaire est plus ou moins

(1) *Arch. di Fisiol.*, vol. XV, p. 179-187, 1917.

vive, lorsque l'attention de l'individu est dirigée sur le stimulus gustatif (phase de l'effet positif du stimulus adéquat et de facilitation psychique), et en une seconde phase dans laquelle la sécrétion glandulaire est fortement diminuée, ou même entièrement suspendue, lorsque l'attention de l'individu est dirigée sur le stimulus acoustique (phase d'inhibition psychique).

9. — B. BRUNACCI.

Sur la fonction sécrétrice de la parotide chez l'homme.

Note VI. — Influence de l'attention dirigée sur des stimulus lumineux (1).

Dans ces recherches sur la stimulation de l'organe visuel, on employa des *stimulus lumineux* de faible intensité et de forte intensité, tandis que leur qualité restait la même (lumière blanche). En outre, l'A. a fait aussi des expériences en employant des lumières de diverses couleurs, d'intensité approximativement égale à celle de la lumière blanche, employée comme terme de comparaison, dans le but de connaître l'influence de la qualité du stimulus lumineux, et il a étudié l'effet dû à l'observation de l'image posthumochromatique qui est provoquée par la longue fixation de la lumière blanche homogène.

Les résultats des expériences, exécutées avec des lumières blanches d'intensité *faible* et d'intensité *très forte*, démontrent que le stimulus rétinique donne lieu à une diminution de sécrétion de la glande parotide, plus grande dans le cas de stimulus forts. On n'a pas de différences notables des autres caractéristiques du liquide parotidien (alcalinité, conductibilité électrique, azote total) durant l'inhibition provoquée par un stimulus lumineux *faible* ou par un stimulus lumineux *fort*.

Relativement aux expériences exécutées en employant des lumières de *qualité différente*, l'A. a observé que la vitesse de sécrétion est moindre pour les lumières colorées (rouge et bleue) que pour la lumière blanche de la même intensité, et cela, vraisemblablement, parce que les lumières colorées (les couleurs en général) se regardent avec plus de plaisir que la lumière blanche, de sorte que l'attention se porte plus facilement sur elles.

Les expériences sur l'effet inhibiteur dû à l'observation de l'image posthumochromatique, provoquée par la longue fixation de la lumière blanche homogène, démontrent qu'on a une notable diminution de la vitesse de sécrétion, plus grande que celle qui est due à la seule excitation lumineuse intense. Cela prouve, suivant l'A., que le phénomène d'inhibition sécrétrice est dû au degré de l'attention dirigée sur des organes et sur

(1) *Arch. di Fisiologia*, vol. XV, p. 188-197, 1917.

des fonctions étrangers au stimulus gustatif sécréteur, plutôt qu'à l'intensité d'un stimulus sensoriel différent, comme l'avaient établi les précédentes recherches faites par le même auteur.

10. — V. CERVELLO et G. LEVI.

**L'action de l'iode et de l'adrénaline
étudiée sur des cellules vivantes hors de l'organisme (1).**

Dans ces recherches, les Auteurs ont voulu examiner si, avec la méthode de Harrison, les cellules hors de l'organisme sont modifiées dans leurs activités biologiques par la présence de quelques substances (iode et adrénaline) dans le milieu de culture.

Les cultures furent faites principalement avec des fragments de myocarde et de tégument d'embryons de poulet entre le 6^e et le 12^e jour d'incubation; quelques cultures furent faites aussi avec les fragments d'intestin et de rein des mêmes embryons. Les tissus furent cultivés en plasma homogène de poulets jeunes, préparé récemment avec les précautions bien connues.

Des expériences faites avec du plasma iodé, il est résulté que, ni la forme des cellules, ni leur type de migration ne se différencient de ceux qu'on observe avec du plasma normal; et la présence d'iode dans le plasma ne hâte pas non plus l'apparition des phénomènes de dégénérescence qui se produisent inévitablement dans les cellules au bout de quelques jours, dans toute culture *in vitro*, à moins que celle-ci ne soit renouvelée dans de nouveau plasma.

L'activité proliférative des cellules cultivées n'a jamais non plus été limitée par la présence d'iode et l'on n'a jamais observé que les cultures en plasma iodé fussent moins vigoureuses que celle de contrôle, en plasma normal; le fait opposé a même été souvent observé.

Des quantités même très importantes d'iode ne se montrèrent pas non plus incompatibles avec la vie et avec l'accroissement des cellules cultivées. Cette grande innocuité de l'iode dépendrait, suivant les Auteurs, du fait que la capacité du protoplasma cellulaire d'absorber de l'iode, s'arrête à une certaine limite, compatible avec la vie des éléments anatomiques, et que, cette limite une fois atteinte, l'iode non combiné reste inactif dans le milieu qui entoure ces éléments.

Des expériences faites avec du plasma auquel on avait ajouté du chlorhydrate d'adrénaline, il est résulté, au contraire, que la présence de

(1) *Arch. di Fisiol.*, vol. XV, p. 219-228, 1917.

l'adrénaline limite l'activité des cellules cultivées; toutefois, l'activité des cellules qui ont subi l'action de l'adrénaline peut être rétablie lorsqu'elles sont de nouveau transplantées en plasma normal, c'est-à-dire lorsqu'elles ne se trouvent plus en présence de la substance susdite.

11. — M. CHIÒ.

Anhydride carbonique et coagulation du sang (1).

Dans les présentes recherches, l'A. étudie les éléments qui concourent à déterminer le phénomène de la coagulation du sang.

Dans une première série d'expériences, il recherche quelle est l'action de l'anhydride carbonique sur la coagulation du plasma salé; dans une seconde série, l'action de l'anhydride carbonique sur la coagulation du sang; dans une troisième, l'action de l'anhydride carbonique sur l'efficacité du fibro-enzyme dans le phénomène de la coagulation; dans une quatrième, enfin, il étudie les rapports entre la coagulation, l'anhydride carbonique et les sels de calcium.

D'après les résultats qu'il a obtenus, il arrive à la conclusion que 4 éléments au moins concourent à déterminer le phénomène de la coagulation du sang:

- 1° le fibrinogène, qui, par l'action du fibro-enzyme, donnera la fibrine;
- 2° un pro-enzyme;
- 3° des sels de calcium solubles et ionisés; le calcium s'unirait au pro-enzyme pour constituer le fibro-enzyme;
- 4° *l'anhydride carbonique, de la tension de laquelle dépend l'équilibre des sels de calcium et la possibilité que le calcium entre en rapport avec le pro-enzyme pour former l'enzyme.*

12. — A. CLEMENTI.

Sur les facteurs nécessaires au processus de formation de l'urée par synthèse de l'ammoniaque et de l'anhydride carbonique dans le foie isolé. — Note I. — Mode de se comporter du carbonate d'ammonium circulant avec le liquide de Ringer dans le foie isolé (2).

Après avoir exposé les connaissances actuelles sur la genèse de l'urée dans l'organisme animal, et avoir mentionné les facteurs nécessaires aux

(1) *Arch. di Farm. speriment. e Scienze affini*, vol. XXIII, p. 206-235, 1917.

(2) *Ibid.*, vol. XXIII, p. 289-304, 1917.

activités synthétiques des organes isolés, l'A. rapporte quelques-unes de ses expériences sur la circulation artificielle de carbonate d'ammonium, dissous en liquide de Ringer, à travers le foie isolé.

Les résultats obtenus démontrent que le carbonate d'ammonium qu'on a fait circuler avec le liquide de Ringer à travers le foie de chien, isolé, n'est pas transformé en urée. La capacité du foie isolé, à transformer le carbonate d'ammonium en urée, démontrée par d'autres auteurs, est en connexion avec un ou plusieurs facteurs présents dans le sang défibriné et faisant défaut dans le liquide de Ringer; facteurs qui, probablement, sont représentés par les globules rouges.

Une petite quantité d'urée prend origine dans le foie isolé soumis à la circulation artificielle avec du liquide de Ringer sans l'adjonction de carbonate d'ammonium; cela est probablement dû à l'argynase hépatique, laquelle continue, dans le foie isolé, à exercer son action sur l'arginine, qui se trouve déjà libre dans le protoplasma des cellules hépatiques, ou qui peut devenir telle durant la circulation artificielle.

13. — A. CLEMENTI.

Influence des composants de la molécule des graisses (acides gras et glycérine) sur la sécrétion biliaire. — Note préventive (1).

L'A. étudie l'influence qu'exerce, sur la sécrétion de la bile, l'ingestion d'acides gras et de glycérine. En faisant des expériences sur un chien opéré depuis quelque temps de fistule biliaire permanente, il trouva que l'acide oléique, l'acide palmytique et la glycérine excitent la sécrétion biliaire quand ils sont administrés à jeun. L'action exercée par les acides gras semble être en rapport avec leur composition chimique, et non avec leur nature d'acides, car l'A. a pu constater que, ni l'acide chlorhydrique, ni l'acide lactique, introduits par voie gastrique, ne sont capables d'exciter la sécrétion biliaire.

Pour ce qui concerne le rapport des faits observés avec le problème de la signification physiologique de la bile, l'A. croit que l'influence exercée par les acides gras et par la glycérine sur la sécrétion biliaire est un argument plus favorable à la doctrine qui considère la sécrétion biliaire comme étant analogue à la sécrétion d'autres glandes du système digestif, qu'à la théorie qui considère la bile comme un simple produit de désassimilation des cellules hépatiques consécutif à leur travail fonctionnel.

(1) *Arch. di Farm. sperim. e Scienze affini*, vol. XXIII, p. 269-279, 1917.

14. — C. NEGRO.

Recherches expérimentales d'électro-physiologie sur l'action qu'exercent, sur les nerfs moteurs de la grenouille, les décharges électriques à bas potentiel obtenues, à circuit ouvert, des différents pôles de couples voltaïques (1).

Grâce à une disposition opportune, l'A., en se servant d'une pile électrique, est parvenu à réaliser les conditions d'une machine électrostatique à potentiel bas et constant et se refournissant automatiquement. De cette manière il a pu résoudre quelques questions d'électro-physiologie encore discutées, et particulièrement celle qui concerne l'intensité d'action exercée respectivement par les deux pôles d'une pile appliqués sur un point déterminé de tissus animaux excitables.

A parité de potentiel et de capacité à laquelle a lieu la décharge électrique à travers un nerf, celui-ci réagit au même degré aux deux pôles (positif et négatif); leur spécificité d'action fait donc défaut et l'on a la démonstration de l'existence d'une véritable excitation unipolaire.

Avec le nouveau dispositif expérimental, l'A. a pu déterminer, en valeur très approximative, l'excitabilité-seuil physiologique des nerfs; il a pu démontrer que l'excitabilité d'un nerf est plus grande dans les portions distales que dans les portions proximales et que, également avec l'excitation unipolaire d'un nerf moteur, on obtient le tétanos musculaire, pourvu que les décharges électriques se succèdent avec la fréquence nécessaire; ce tétanos musculaire, provoqué par les décharges électriques de petit potentiel agissant sur un nerf moteur, serait l'effet immédiat de courants qui s'établissent entre le nerf et le muscle, en vertu de variations de concentration moléculaire, consécutives aux décharges sur le nerf.

Voici en quoi consiste essentiellement la disposition expérimentale employée par l'A. Après avoir détruit la moelle d'une grenouille et mis à découvert un des nerfs sciatiques, on place le corps de l'animal sur une plaque de verre paraffinée et soutenue sur la table d'opération par un cylindre de paraffine; de cette manière on peut regarder l'animal comme parfaitement isolé de la terre.

On enfonce, sur la tête de l'animal, une des extrémités d'un fil métallique, dont l'autre extrémité est unie au pôle positif d'un couple de Daniell. La lame de zinc de la pile, au moyen d'un autre fil métallique, est reliée à la terre par l'intermédiaire du tube de conduit du gaz ou de l'eau potable,

(1) *Atti della R. Accad. dei Lincei*, vol. X, p. 632-669, 1914.

et cela dans le but de maintenir à un potentiel constant la préparation de grenouille unie à la pile au moyen du fil métallique.

L'expérience étant ainsi préparée, l'expérimentateur isole son propre corps en se tenant debout sur un escabeau en bois soutenu par quatre pieds en verre paraffiné, qui appuient sur un double tapis de gomme étendu sur le pavé, et, avec l'extrémité d'un court fil de cuivre qu'il tient entre ses doigts, il touche successivement divers points du nerf sciatique découvert de la grenouille, provoquant de cette manière des contractions musculaires du membre correspondant. On obtient des résultats identiques en conduisant les décharges, non plus au corps de l'expérimentateur, qui se trouve isolé de la terre, mais à une petite caisse de capacité connue, ou bien même simplement à un conducteur métallique (par exemple un cylindre ordinaire en laiton de l'appareil graphique de Marey), isolé au moyen d'un soutien de paraffine.

15. — G. PICCOLI.

Action des extraits de glandes endocrines sur les processus de régénération (1).

En corrélation avec l'influence qu'un grand nombre de glandes à sécrétion interne exercent, au moyen des hormones qu'elles produisent, sur le développement organique en général ou spécifiquement sur le développement de quelques tissus, l'A. étudie l'influence des hormones des glandes endocrines (hypophyse, capsules surrénales, thyroïde, testicules) sur les processus de régénération de la queue des tritons.

Les résultats obtenus démontrent que l'extrait de l'hypophyse, injecté sous la peau, augmente manifestement l'activité des processus de régénération, et cela aussi bien pour les épithéliums que pour les tissus *in toto* de la queue.

L'extrait de capsules surrénales, à dose faible, peut, dans un premier temps, stimuler les épithéliums à une multiplication plus active; mais si l'extrait est à dose forte et qu'on l'administre longuement, il y a prédominance des phénomènes toxiques, qui produisent le ralentissement et la cessation du processus régénératif.

Les deux autres extraits (de thyroïde et de testicule) ont une influence inhibitrice, aussi bien sur l'activité karyokinétique des épithéliums que sur le processus régénératif dans sa totalité.

L'A. avertit, cependant, que, dans l'étude de ces phénomènes, il est

(1) *Arch. di Fisiol.*, vol. XV, p. 198-207, 1917.

nécessaire de trouver une juste dose de traitement endocrin, car on peut avoir des résultats différents suivant la quantité et la concentration des extraits qu'on injecte.

16. — L. FIGORINI.

**Observations ultérieures sur les fonctions intestinales
de la larve de *Bombyx mori* (1).**

L'A., en appliquant la méthode graphique à l'étude des mouvements intestinaux de la larve de *Bombyx mori*, a pu obtenir des tracés reproduisant les mouvements de la musculature de l'intestin grêle.

La réaction du liquide physiologique, où la préparation est conservée, et le mode suivant lequel la préparation est faite influent beaucoup sur l'apparition et la durée de ces mouvements.

En général, la vitalité de la préparation intestinale de la larve de *Bombyx mori* est très notable, car, cette préparation, conservée en conditions opportunes, peut encore présenter des contractions au bout de 24 heures.

17. — L. FIGORINI.

**Observations ultérieures sur le vaisseau pulsatile du *Bombyx mori*
à l'état larvaire — Cardiogrammes (2).**

L'A. décrit la méthode employée pour l'étude des contractions du vaisseau pulsatile du *Bombyx mori* à l'état larvaire, méthode qui consiste dans l'emploi d'un léger levier écrivant muni d'un bouton explorateur que l'on applique au tégument externe, le long de la ligne médiane dorsale de l'animal. Avec cette méthode l'A. est parvenu à recueillir des cardiogrammes. Le cardiogramme normal se compose d'une *diastole* et d'une *systole*; celle-ci se divise en une période de *tension* et en une période d'*évacuation*, qui occupe environ les $\frac{6}{10}$ de la durée du cycle entier. On ne parvient pas à démontrer qu'il y ait une pause entre la diastole et la systole. Le jeûne prolongé, les blessures de nature à provoquer une abondante sortie d'hémolymphes, les mauvais traitements altèrent le cardiogramme, et, dans ces cas, le phénomène le plus apparent consiste dans la disparition plus ou moins complète de la période d'*évacuation systolique*.

(1) *Atti del R. Istituto Veneto di Scienze, Lettere ed Arti*, t. LXXVI, p. 881-887, 1916-1917.

(2) *Arch. di Farm. speriment. e Scienze affini*, vol. XXIV, p. 208-214, 1917.

L'état de maladie (flaccidité) altère le cardiogramme, non seulement en faisant disparaître la période d'évacuation systolique, mais encore en produisant un ralentissement des phases de diastole et de tension systolique.

18. — L. FIGORINI.

Contribution à l'étude de la solution physiologique pour les tissus du *Bombyx mori* et de la fonction du vaisseau pulsatile (1).

Après avoir décrit la méthode de préparation du vaisseau pulsatile du *Bombyx mori*, l'A. rapporte les résultats qu'il a obtenus dans des recherches tendant à établir quelles sont les solutions salines les plus adaptées pour conserver en vie cette préparation, en tenant compte spécialement de la réaction, puisqu'on sait que l'hémolymph de la larve du *Bombyx* a une réaction fortement acide.

De ces recherches il résulte que le liquide de Ringer original se prête bien à la survivance des tissus (vaisseau pulsatile) du *B. mori* à l'état larvaire; toutefois, il s'y prête mieux encore s'il ne contient pas de bicarbonate; l'adjonction d'acides à ce liquide est pernicieuse, et des traces minimales, seulement, peuvent être supportées. Cela semble étrange, puisque l'hémolymph est fortement acide. L'adjonction de sels de manganèse ou de cuivre au liquide de Ringer est nuisible, tandis que l'urée et la glycose sont indifférentes. Le vaisseau pulsatile fonctionne alors même qu'il est soustrait à l'action du système nerveux central, et ses différents segments sont capables de fonctionner indépendamment.

19. — G. QUAGLIARIELLO.

Action des basses températures sur quelques propriétés chimico-physiques du lait (2).

Dans ces recherches, faites en collaboration avec le Dr G. Radice, l'A. étudie la tension superficielle, la viscosité et la conductibilité électrique du lait de vache, de chèvre, d'ânesse et de femme, après l'avoir soumis, pendant un temps déterminé, à un certain refroidissement.

Les résultats obtenus ont démontré que, à la suite du refroidissement, le lait présente un abaissement de la tension superficielle et une élévation

(1) *Arch. di Farm. speriment. e Scienze affini*, vol. XXIV, p. 157-165, 1917.

(2) *La Pediatria*, vol. XXIV, p. 1-11, 1916.

de la viscosité, tandis que la conductibilité électrique reste à peu près constante.

La cause des variations susdites dépend de l'action du froid sur les graisses. Toutefois, suivant l'A., l'explication de ce phénomène, donnée par d'autres auteurs qui l'avaient précédemment observé, n'est pas exacte; mais l'action des basses températures devrait être comparée à une séparation purement mécanique, en ce qu'elles provoqueraient, par la solidification et la coarctation des triglycérides supérieurs des globules du lait, la mise en liberté des triglycérides inférieurs solubles dans l'eau.

20. — G. QUAGLIARIELLO.

Recherches chimico-physiques sur les liquides animaux.

Sur la réaction du sang des animaux marins (1).

L'A. détermine la concentration des hydrogénions avec la méthode des piles à hydrogène, et l'alcalinité et l'acidité potentielle du sang ou des liquides internes des animaux marins.

D'après les résultats obtenus, l'A. conclut que le sang des animaux marins, invertébrés et vertébrés, a une réaction faiblement alcaline, correspondant à une valeur de $P_H = 7,5-7,6$. Font exception: 1° les coelentérés, chez lesquels le sang atteint une valeur d'alcalinité notablement supérieure ($P_H = 8,48$); 2° les tuniciers, chez lesquels le sang présente une réaction faiblement acide ($P_H = 6,69$).

21. — G. QUAGLIARIELLO.

Action de quelques poisons sur l'utérus isolé, en repos et gravide (2).

Après avoir mentionné les difficultés inhérentes à l'étude de l'innervation de l'utérus, lorsqu'on suit la méthode de la stimulation des différents rameaux nerveux (provenant soit du système sympathique, soit du système autonome) qui vont à cet organe, l'A. applique à cette étude la méthode de l'action de substances chimiques qui agissent électivement sur le système sympathique ou sur le système autonome, ou, pour mieux dire, qui agissent comme la stimulation du premier ou du second.

Les résultats obtenus avec l'adrénaline démontrent que cette substance agit comme la stimulation du sympathique, c'est-à-dire suivant les con-

(1) *Pubbl. della Staz. Zool. di Napoli*, vol. I, p. 21-29, 1916.

(2) *Arch. di Ostet. e Ginec.*, vol. V, p. 1-23, 1916.

ditions physiologiques de l'utérus: elle élève le tonus de la préparation d'utérus gravide; elle produit, au contraire, une inhibition dans l'utérus vierge ou en repos. Suivant l'A., cela dépendrait d'une augmentation de l'excitabilité de l'utérus durant la gestation.

Pour ce qui concerne l'action de la muscarine et de l'atropine, la question apparaît plus complexe, car il ne s'agit pas seulement d'établir l'action physiologique des fibres provenant du système autonome sacré, mais encore de savoir si ces fibres possèdent normalement un tonus. Or, suivant les résultats obtenus par l'A., on doit croire que la fonction des fibres autonomes est principalement motrice, mais on ne peut pas affirmer avec autant de certitude que ces fibres possèdent aussi un tonus.

22. — S. SPADOLINI.

Les actions antagonistes dans les systèmes autonomes (1).

Les études physiologiques concernant les effets provoqués par les systèmes autonomes sur les différents organes involontaires (et spécialement sur l'intestin grêle et sur la vessie urinaire) ne comprennent qu'un groupe très restreint d'observations, dont quelques-unes arrivent à des résultats complètement opposés; il en résulte que le problème de l'innervation des viscères reste très controversé. L'A. se propose donc de soumettre cette question à un nouvel examen expérimental.

L'étude est divisée en trois parties: dans la 1^{re}, l'A. résume tout ce qui a été établi jusqu'à ce jour sur la détermination des actions antagonistes, qu'elles s'exercent sur les appareils involontaires ou sur ceux de la vie de relation, et il réunit en un chapitre les données les plus importantes sur l'anatomie et la physiologie des systèmes autonomes; dans la 2^e partie, il rapporte les recherches accomplies par d'autres auteurs et les expériences qu'il a faites lui-même; enfin, dans la 3^e partie, il cherche à mettre en lumière le mode suivant lequel s'accomplissent les actions antagonistes, en rapport avec les fonctions complexes que sont appelés à exercer les organes de la vie végétative.

Les recherches expérimentales de l'A. consistent essentiellement à étudier: les effets de la stimulation, diversement intense, des nerfs hypogastriques sur la vessie urinaire du chien et du chat, soit avec des stimulus électriques, soit avec des stimulus chimiques (adrénaline); les effets de la stimulation des nerfs splanchniques sur l'intestin grêle et sur les deux couches musculaires (longitudinale et circulaire) dont cet organe est constitué, chez

(1) *Arch. di Fisiol.*, vol. XV, p. 1-167, 1916-1917.

des animaux opérés préventivement, ou non, d'épinéphrectomie bilatérale; les effets de la stimulation du vague sur l'intestin grêle.

Ces recherches ont conduit aux résultats suivants:

Les *nerfs hypogastriques* sont capables de provoquer aussi bien des phénomènes moteurs que des phénomènes inhibiteurs, qui n'ont cependant pas une intensité remarquable et se produisent après un temps de latence notablement long.

Les stimulus *faibles* se montrent capables de provoquer de préférence des phénomènes inhibiteurs; les stimulus *forts*, au contraire, des phénomènes moteurs.

L'adrénaline a une action *inhibitrice*, si elle est injectée en solutions très *diluées*; elle détermine, au contraire, des *phénomènes moteurs* si elle est injectée en solutions plus concentrées.

Les *nerfs pelviens* ou érecteurs ne se montrent capables de déterminer que des actions motrices énergiques, et avec un temps de latence notablement court.

Les *nerfs grands splanchniques* dans l'intestin grêle provoquent également des effets moteurs et des effets inhibiteurs, d'intensité peu remarquable, et qui se manifestent après un temps de latence très long.

Comme pour la vessie, des stimulus *faibles* provoquent de préférence des faits inhibiteurs; des stimulus relativement *forts*, des phénomènes moteurs.

L'action du splanchnique peut être d'intensité et de signe différents sur des portions diverses de l'intestin grêle ou sur les deux couches de la musculature intestinale.

L'adrénaline se comporte, sur l'intestin grêle, de la même manière que sur la vessie urinaire.

Les contractions intestinales ou mouvements pendulaires peuvent s'effectuer sur des états toniques constants ou sur des oscillations rythmiques du tonus.

La *stimulation du vague* provoque, elle aussi, sur l'intestin grêle, des actions motrices et des actions inhibitrices.

Son influence peut se manifester diversement sur des portions différentes ou sur les deux couches de la musculature intestinale.

Des stimulus d'intensité diverse ont, sur le vague, des effets analogues à ceux qu'ils produisent sur le splanchnique.

Les conclusions auxquelles arrive l'A., d'après les résultats expérimentaux qu'il a obtenus, peuvent se résumer comme il suit:

Les actions antagonistes qui constituent la base des processus de régulation de l'organisme vivant sont réglées, dans les organes de la vie vé-

gétative, non par deux ordres de fibres nerveuses provenant de segments divers du névraxe, mais par des fibres qui prennent origine du système autonome.

Le sympathique proprement dit, aussi bien que le système crânien, sont capables d'exercer, chacun pour son compte, sur les cellules des tissus involontaires sur lesquels s'exerce leur action, indifféremment des processus opposés d'excitation et d'arrêt.

La double innervation dont la plupart des appareils de la vie végétative sont pourvus est probablement liée à la régulation et à la coordination de manifestations fonctionnelles qualitativement diverses. Suivant cette hypothèse, le contrôle de la fonction fondamentale de l'élément contractile lisse (péristaltisme dans l'intestin et miction dans la vessie) appartient au système parasympathique, tandis que la position statique, ou tonus, est réglée, dans ces tissus, par le système sympathique proprement dit: le système cérébro-spinal manifesterait ainsi une activité plus finement discriminative que celle qu'on peut attribuer au système ganglionnaire.

La réaction aux stimulus, de la part des organes involontaires, dépend de trois facteurs, savoir:

- a) la quantité du matériel stimulant mis en liberté par l'organe intermédiaire, suivant l'intensité ou la fréquence du stimulus;
- b) le rapport existant, à ce moment déterminé, entre le matériel réceptif de caractère inhibiteur et excito-moteur et son degré de *responsivité*;
- c) l'affinité plus grande pour la substance stimulée, à parité de conditions du matériel inhibiteur.

La variabilité de ces trois facteurs étant illimitée, on peut avoir, suivant les circonstances, toutes les réactions possibles de valeur et de signe.

Les faits antagonistes, d'accélération ou de retard, ne dépendent donc pas de fibres de nature diverse, mais des conditions déterminées par l'impulsion nerveuse sur le système intermédiaire et par celles de l'appareil réceptif de la cellule.

23. — S. SPADOLINI.

Contribution à l'étude de l'innervation extrinsèque de l'estomac et de l'intestin grêle (1).

Partant des données expérimentales, relatives à l'intestin grêle, obtenues dans une précédente étude, l'A. étend ses recherches à la musculature gastrique, dans le but de connaître précisément les effets consécutifs à la

(1) *Arch. di Fisiol.*, vol. XV, p. 229-243, 1917.

stimulation des systèmes de fibres autonomes qui règlent ce viscère. Les expériences sont faites sur la musculature gastrique du chien et du chat.

Chez le chien, la stimulation du *splanchnique* provoque, dans la majorité des cas, l'apparition de contractions gastriques d'intensité notable; toutefois, quand les excitations sont relativement faibles, on obtient plutôt des faits inhibiteurs.

Chez le chat, lorsqu'on ne prend pas des précautions particulières pour ce qui concerne l'influence de l'intensité du stimulus, on obtient, avec une égale fréquence, des phénomènes moteurs ou inhibiteurs. Mais, lorsqu'on règle l'intensité du stimulus de manière qu'elle soit légère, on a constamment inhibition du tonus musculaire et du rythme de contraction; si, au contraire, l'intensité du stimulus est forte, on a de notables effets moteurs.

La stimulation du *vague*, aussi bien chez le chat que chez le chien, produit des effets analogues à ceux de la stimulation du *splanchnique*, c'est-à-dire que le vague répond par des réactions de signe divers à des stimulations d'intensité différente.

L'A. conclut donc que, comme de précédentes expériences l'avaient démontré pour l'innervation extrinsèque de l'intestin grêle, les présentes recherches montrent que l'action du *splanchnique*, comme celle du *vague*, sur la musculature gastrique, peut être double: inhibitrice et motrice. L'inhibition s'observe pour des stimulus plus faibles, comparativement à ceux qui sont nécessaires pour déterminer des phénomènes moteurs.

24. — S. SPADOLINI.

Réactions réflexes de l'intestin grêle (1).

Dans ces recherches, l'A. étudie les effets que des stimulus, appliqués sur la superficie cutanée ou sur des nerfs afférents, sont capables de provoquer, en voie réflexe, sur la musculature de l'intestin grêle, et il porte son attention avec un intérêt tout particulier sur la détermination des voies nerveuses à travers lesquelles s'accomplissent les réflexes en examen.

Les résultats obtenus démontrent que les deux systèmes, crânien (*vague*) et sympathique (*splanchnique*), même en voie réflexe, peuvent, indépendamment l'un de l'autre, déterminer des réactions motrices sur la tunique musculaire de l'appareil digestif. On doit donc exclure que les réflexes présentés par l'intestin, et consécutifs à la stimulation d'un nerf sensoriel, soient seulement de nature inhibitrice, comme les auteurs l'avaient affirmé jusqu'à présent.

(1) *Arch. di Fisiol.*, vol. XV, p. 309-321, 1917.

25. — S. SPADOLINI.

**L'inactivation du pouvoir complémentaire du sérum de sang
par l'action de liquides filtrés et de suspensions bactériques (1).**

En exécutant ce qu'on appelle la réaction de Wassermann pour la syphilis, particulièrement dans la saison chaude, l'A. put quelquefois observer qu'un système hémolytique, dans lequel on ne pouvait soulever aucun doute sur le haut titre hémolysant que possédait l'ambocepteur (sérum de lapin antimouton), ne fonctionnait aucunement ou ne fonctionnait que très incomplètement. Excluant donc l'hypothèse que l'insuccès pût dépendre de l'antigène (globules rouges) ou de l'ambocepteur, l'A. dirigea son attention sur le sérum complémentaire, et il constata que l'obstacle à l'hémolyse se manifestait quand on pratiquait les contrôles hémolytiques plusieurs heures après l'extraction du complément; de là naquit le doute qu'une contamination possible du sérum, par des microorganismes, fût la cause déterminante de l'inhibition plus ou moins complète de la réaction.

Et les expériences rapportées dans cette note confirment cette hypothèse, car elles démontrent que, non seulement des suspensions bactériques, mais encore leurs liquides filtrés, sont capables d'atténuer ou de détruire très rapidement la caractéristique propriété complémentaire des sérums frais. Cette propriété de fixer le complément ne varie pas avec l'espèce bactérienne, et, dans quelques cas, elle est atténuée ou détruite avec le chauffage du liquide filtré ou de la suspension au-dessus de 130° C.

L'A. appelle donc l'attention sur la possibilité d'insuccès dans l'exécution de la réaction de Wassermann, lorsqu'on ne suit pas de scrupuleuses règles d'asepsie, particulièrement en se procurant le sérum normal de cobaye.

26. — V. STEFANI.

Contribution à la physiologie du cœur et des vaisseaux (2).

Dans ce mémoire, l'A. résume les résultats des recherches qu'il a faites sur la physiologie du cœur et des vaisseaux.

Il convient de reproduire les paroles par lesquelles l'A. commence cette monographie: " Arrivé désormais à ma soixantième année, il m'a semblé que la meilleure manière d'employer, à l'avantage des études, l'activité qui me reste encore, c'était de revoir et de coordonner le travail que j'ai

(1) *Arch. di Fisiol.*, vol. XV, p. 209-217, 1917.

(2) *Mem. R. Accad. dei Lincei*, vol. XI, p. 669-814, 1916.

pu accomplir, convaincu que personne ne peut être meilleur critique que l'auteur lui-même, quand il est animé d'un esprit de vérité. C'est dans ces sentiments que j'entreprends le Mémoire actuel, qui résume d'une manière coordonnée les résultats des études faites sur la physiologie du cœur et des vaisseaux, et que je ferai suivre d'autres mémoires, si le temps et les forces me le permettent „.

Tous ceux qui s'intéressent à la physiologie de la circulation liront avec intérêt cette monographie, dont, par brièveté, je ne puis reproduire ici que le sommaire.

PREMIÈRE PARTIE. — CŒUR.

Chapitre I. — Prémisses — Application de la méthode pléthysmographique à l'étude de la charge et de la décharge du cœur, et état des connaissances sur la décharge moyenne. — *Chapitre II.* — Fistule du péricarde et genèse de la courbe cardiovolumétrique. — *Chapitre III.* — Caractères de la courbe cardiovolumétrique: 1. Partie descendante. 2. Partie ascendante. 3. Passages. 4. Ondes. 5. Hauteur. 6. Différences entre les courbes cardiovolumétriques à battements raréfiés et celles à battements de fréquence ordinaire. 7. Durée relative des périodes composant une révolution cardiaque. 8. Augmentation progressive du volume du cœur produite par la dyspnée; sang résiduel et action de la saignée. 9. Tonus du cœur. 10. Conclusion. — *Chapitre IV.* — Rapport des courbes cardiovolumétriques avec celles du battement, du pouls artériel et du pouls veineux: 1. Cardiovolume et cardiogramme. 2. Cardiovolume et pouls artériel. 3. Cardiovolume et pouls veineux. 4. Conclusion. — *Chapitre V.* — De l'activité diastolique: 1. Relâchement actif des fibres musculaires du cœur en rapport avec les doctrines modernes sur l'irritabilité et sur l'expansion active des muscles. 2. Action aspirante du cœur. *a)* aperçu historique et état de la question au début de mes recherches; *b)* doctrine de l'aspiration systolique; *c)* doctrine de l'aspiration diastolique: par élasticité, par entrée du sang dans les coronaires durant la diastole, par expansion active des parois du cœur; *d)* expériences de Goltz et Gaule et les miennes. — *Chapitre VI.* — Recherches faites pour prouver l'existence réelle d'une activité diastolique: 1. Action, sur la circulation, d'une pression dans la cavité du péricarde: *a)* effets d'une pression péricardique progressivement croissante et zéro physiologique de la pression sanguine; *b)* hauteur de la pression veineuse et de la pression péricardique au moment où la circulation est arrêtée par cette dernière, *pression diastolique ou force d'expansion du cœur* et mesure de celle-ci. 2. Action du vague sur l'activité d'expansion du cœur: *a)* effets de la section des vagues sur la hauteur de la pression diastolique; *b)* effets de la stimulation du vague sur la

hauteur de la pression diastolique. 3. Action du vague sur la forme des courbes cardiovolumétriques: *a)* effets de la section des vagues; *b)* effets de la stimulation du vague (électrique, dyspnœique et de pression). 4. Actions pharmacologiques sur l'activité d'expansion du cœur: *a)* digitale; *b)* atropine; *c)* strychnine. 5. Conclusions. — *Chapitre VII.* — Excitation thermique du centre bulbaire inhibiteur des mouvements du cœur et signification de l'innervation cardiaque du vague; 1. Excitation thermique du centre bulbaire inhibiteur des mouvements du cœur. 2. Signification de l'innervation cardiaque du vague (excitabilité dyspnœique, de pression et thermique). — *Chapitre VIII.* — Revue de quelques publications: Ebstein, Henderson, Nicolai, Schmiedeberg, Straub, Piper.

SECONDE PARTIE. — VAISSEAUX.

Chapitre I. — Prémisses sur les fonctions des vaisseaux et sur l'origine physique et physiologique des mouvements de ceux-ci. — *Chapitre II.* — Changements de la lumière vasculaire produits par une pression interne, et, par conséquent, d'origine physique: 1. Méthode de recherche. 2. Expériences. 3. Conclusions. — *Chapitre III.* — Changements de la lumière vasculaire dans des vaisseaux soumis à une pression constante, et, par conséquent, d'origine physiologique; méthodes de recherche: 1. Changements d'origine locale. 2. Changements d'origine centrale. 3. Changements d'origine réflexe. — *Chapitre IV.* — Actions vaso-motrices de stimulus physiologiques circulant dans le sang: 1. Urée. 2. Sang dyspnœique et carboxyde. 3. Sels biliaires. 4. Température du sang. 5. Pression du sang. — *Chapitre V.* — Démonstration des nerfs vaso-moteurs au moyen de circulations artificielles. — *Chapitre VI.* — Circulation collatérale. — *Chapitre VII.* — Inversion de la réaction locale produite par l'augmentation de la dose de la substance. — *Chapitre VIII.* — Considérations générales: 1. Tonus et mouvements rythmiques des vaisseaux. 2. Sensibilité des vaisseaux. 3. Mouvements vasculaires d'origine locale et d'origine centrale. 4. Aptitude d'un même stimulus à exercer des actions locales et des actions centrales de caractère opposé.

27. — P. TULLIO.

Sur la fonction des canaux demi-circulaires.**I. — Données historiques sur la fonction acoustique des canaux demi-circulaires (1).****II. — Les attractions et les répulsions acoustiques et les « courants sonores » dans les liquides (2).****III. — La forme de l'oreille et les courants acoustiques endolabyrinthiques (3).**

I) Pour ce qui concerne la 1^e partie, l'A., après avoir rappelé les plus anciennes théories sur la fonction des canaux demi-circulaires et les premières recherches expérimentales d'ordre physiologique sur la direction des sons par rapport au labyrinthe acoustique, résume les plus récentes doctrines sur la fonction des canaux demi-circulaires.

II) Dans la 2^e partie, il traite des corps vibrants plongés dans l'air ou dans un liquide (eau); des mouvements du milieu dans lequel se trouvent les corps en vibration et des phénomènes d'attraction et de répulsion que ces corps exercent. Dans sa large exposition de la question, l'A. rapporte aussi diverses expériences qu'il a faites, dans quelques-unes desquelles, en cherchant à imiter les conditions dans lesquelles vibre la base de l'étrier, liée, au moyen du ligament annulaire, au contour de la fenêtre ovale, il a étudié les phénomènes d'attraction et de répulsion en rapport avec l'intensité du son.

III) En exposant les résultats de recherches sur les courants causés par les sons dans le labyrinthe de l'oreille interne, l'A. résume aussi quelques notions anatomiques concernant les diverses parties du chemin que parcourt le son pour arriver de l'extérieur aux canaux demi-circulaires, à travers l'appareil complexe de transmission de l'oreille moyenne.

Après avoir mentionné la fonction du pavillon de l'oreille et du conduit auditif, il parle des phénomènes d'attraction et de répulsion acoustique des membranes et de l'influence du divers degré de tension des membranes sur ces phénomènes. Conséquemment, dans le cas de la membrane tympanique, la tension pouvant varier par l'action du muscle du marteau, ce muscle peut faciliter ou même intervertir les phénomènes susdits, d'attraction et de répulsion acoustique.

(1) *Arch. di Fisiol.*, vol. XIV, p. 381-401, 1916.

(2) *Ibid.*, vol. XIV, p. 403-436, 1916.

(3) *Ibid.*, vol. XV, p. 245-291, 1917.

Pour observer cette attraction ou cette répulsion, il suffit de mettre à découvert la face externe du tympan et d'y appliquer, dans la partie centrale, et verticalement, l'extrémité d'un tube qui porte un son déterminé (*la normal*); on voit alors, dans le cas de sons d'intensité moyenne, que toute la membrane du tympan est attirée, presque absorbée dans le tube, tandis qu'elle est repoussée si le son est très intense. Mais si le tube, au lieu d'être placé verticalement, est dirigé contre la membrane du tympan, de manière à frapper le segment antérieur ou le segment postérieur du tympan, ces segments s'incurvent davantage. — On obtient les mêmes résultats en dirigeant le son vers le haut ou vers le bas.

Le manche du marteau, qui suit les déplacements de la membrane, peut, par conséquent, être porté en diverses directions, suivant les mouvements des différents segments de la membrane tympanique.

La chaîne des osselets suit *in toto* le déplacement du marteau, et la base de l'étrier, bien qu'elle se déplace de peu et qu'elle soit obligée de tourner, se plaçant en position oblique par rapport au plan de la fenêtre ovale, suit toutefois les vibrations du son et donne origine à des phénomènes d'attraction et de répulsion et à des courants sonores dans le liquide endolabyrinthique.

L'A. rapporte la méthode qu'il a suivie pour observer ces courants et il met clairement en évidence leurs variations d'intensité et de direction, suivant l'intensité et la hauteur du son et aussi suivant la longueur du tube qui porte le son à l'oreille.

Quand un son frappe le tympan perpendiculairement, de manière à le faire vibrer uniformément, il produit, dans le liquide endolabyrinthique, des courants formés par des filets en tourbillon, qui se disposent d'une manière symétrique par rapport à un axe qui passe par le centre de l'étrier et qui a la même direction que le son.

Quand le son frappe obliquement le tympan, les tourbillons se disposent asymétriquement et, dans leur ensemble, tendent à produire une déviation, une rotation de l'axe dans des plans différents pour chaque différente direction du son.

Comparant l'utricule, avec les canaux demi-circulaires, à une balle élastique pleine de liquide, pourvue de trois anses demi-circulaires, situées en trois plans orthogonaux entre eux, l'A. étudie le mode de se comporter des courants qui se forment à l'extérieur et dans l'intérieur d'une bulle de savon placée sur un diapason vibrant ou suspendue à un anneau situé à l'extrémité du diapason. D'après ses résultats expérimentaux, il conclut que: le flux de force acoustique, investissant différemment l'utricule suivant la direction d'où il provient, le fait vibrer d'une manière différente et cause des courants, dans les canaux demi-circulaires, différents comme intensité et comme sens du mouvement, suivant la direction du son. Quand les sons

arrivent suivant un plan horizontal, ils causent une série de courants tous placés en des plans horizontaux, et par conséquent maximaux, dans le canal demi-circulaire situé dans le plan horizontal, tandis qu'ils seront nuls ou égaux, et dirigés en sens opposé (et, par conséquent, s'équilibrant), dans les canaux demi-circulaires situés dans le plan perpendiculaire. Si, au contraire, le son parvient du haut ou du bas, le mouvement sera nul dans le plan horizontal (et, par conséquent, dans le liquide du canal demi-circulaire situé dans ce plan), tandis que les courants se distribueront dans les deux autres canaux demi-circulaires. Dans toute la série des vertébrés, les canaux demi-circulaires sont placés dans trois plans orthogonaux entre eux, c'est pourquoi, pour chaque son de différente direction, les courants devront se distribuer en eux d'une manière différente.

28. — G. B. ZANDA.

**Sur la résistance des femelles gravides (cobayes et souris blanches)
à l'intoxication aiguë par la nicotine (1).**

De nombreuses expériences, il résulte que les femelles en gestation présentent une résistance plus grande à l'action toxique de la nicotine, tandis que, à parité de conditions, les mâles et les femelles non gravides réagissent de la même manière.

Le fait, généralement admis, que les femelles gravides ressentent davantage l'action des substances toxiques, présente donc des exceptions, du moins pour ce qui concerne la nicotine injectée aux souris blanches et aux cobayes.

29. — G. B. ZANDA.

La quantité de fer métallique retenu *in vitro* par le sérum de sang (2).

Après les résultats obtenus précédemment par d'autres auteurs, lesquels ont mis en évidence que l'albumine d'œuf en solution aqueuse est capable de fixer ou de retenir une certaine quantité de métal finement pulvérisé, l'A. se propose d'établir si le sérum de sang des divers animaux est capable de fixer ou de retenir toujours la même quantité de fer réduit à l'hydrogène et finement pulvérisé. Cela en rapport avec le fait que le sérum de sang, bien que substantiellement toujours le même, peut ce-

(1) *Atti della Soc. Ligustica di Scienze Nat. e Geogr.*, vol. XXVI, p. 1-10, 1916.

(2) *Ibid.*, anno XXVII, p. 40-45, 1916.

pendant différer d'une espèce à l'autre et d'un animal à l'autre, dans ses caractères principaux (densité, réaction, contenu en sels, en albumine, etc...).

D'après les résultats obtenus, l'A. distingue les différents animaux en trois groupes, qui sont, en ordre décroissant: *1^{er} groupe*: porc; *2^e groupe*: lapin, veau, mouton; *3^e groupe*: chevreau, agneau, bœuf. Toutefois, dans la même espèce d'animaux, on peut aussi observer de notables oscillations et l'A. a pu constater que, dans le cas des sérums colorés, dans lesquels on peut supposer qu'il y a de l'hémoglobine provenant de l'hémolyse, la quantité de métal fixé est toujours plus grande.

10
A I

11. N. a.

ARCHIVES ITALIENNES DE BIOLOGIE

ARCHIVES ITALIENNES
DE
BIOLOGIE

FONDÉES PAR A. MOSSO

REVUES, RÉSUMÉS, REPRODUCTIONS
DES
TRAVAUX SCIENTIFIQUES ITALIENS

SOUS LA DIRECTION DE

V. ADUCCO

Professeur de Physiologie à l'Université de Pise.

TRADUCTEUR

A. BOUCHARD

Professeur de langue française.

Tome LXIX
(NOUVELLE SÉRIE — TOME 9)
avec 1 planche et 22 figures dans le texte.

ADMINISTRATION
DES
ARCHIVES ITALIENNES DE BIOLOGIE
PISE

—
1919

TOUS DROITS RÉSERVÉS

Turin — Imprimerie VINCENZO BONA.

TABLE DES MATIÈRES

BECCARI L. — Sur le mode de se comporter de l'ammoniaque dans l'organisme	Pag. 1
BIANCHI L. — La socialité	„ 228
BUGLIA G. — Sur l'action toxique exercée sur le sang par les extraits aqueux du corps des jeunes anguilles encore transparentes (<i>cieche</i>)	„ 119
BUGLIA G. — Sur la toxicité des extraits aqueux du corps des jeunes anguilles encore transparentes (<i>cieche</i>)	185
CAVAZZANI E. — Les cristaux en forme d'étoiles du phosphate ammonico-magnésiaque de l'urine et leur valeur pour l'étude préliminaire de l'échange du magnésium	„ 86
CESARIS-DEMEL A. — Les plaquettes. Recherches sur leur origine, sur les modalités de leur pénétration dans les vaisseaux, sur les variations morphologiques qu'elles peuvent présenter dans la circulation	„ 223
CORRIDI L. — Contribution à la pharmacologie des organes hématopoétiques. Action du manganèse colloïdal	„ 145
GRADENIGO G. — Est-ce vraiment à Helmholtz qu'on doit attribuer la théorie sur l'audition qui porte son nom? Les précurseurs: Duverney (1683), Valsalva (1704). Le créateur: Cotugno (1761) :	„ 33

MARRASSINI A. — Observations et recherches bactériologiques sur la récente épidémie d' <i>influenza</i>	Pag. 206
MINGAZZINI G. — Observations morphologiques sur les effets des aplasies cérébelleuses de l'homme	" 157
NOVI I. — Études pharmacologiques sur la lécithine	" 48
PADERI C. — Sur le mode de se comporter du groupe CH_2 en rapport avec le carboxyle dans l'acide triméthylensaccharique	" 137
PIRAS L. — Contribution aux connaissances sur la biologie du <i>Stegomyia calopus</i> Blanchard, 1907	" 20
ROSSI E. — La névroglie bulbaire dans la paralysie progressive. — Sa signification dans les olives inférieures	" 55
STEFANINI A. — Sur les mouvements des yeux déterminés par des stimulus acoustiques	" 134
VALENTI A. — Contribution expérimentale à la connaissance de la signification physiologique de l'inosite	" 215
VALENTI A. — Recherches expérimentales sur deux nouveaux anesthésiques locaux (<i>Avec une planche</i>)	" 97
† CERVELLO VINCENZO	" 256
† FUSARI ROMEO	" 246
† GIUSEPPE STERZI	" 152

REVUES

BUGLIA G. — Revue de Physiologie.

Berti A. — Brunacci B. — Cavazzani E. — Ceni C. 78

BUGLIA G. — Revue de Physiologie.

Clementi A. — Dertil L. — Galeotti G. — Gatti L. —
Manfredi E. — Modonesi J. — Stefani A. 81

CHIÒ M. — Revue des travaux de Pharmacologie, de
Toxicologie et de Thérapeutique:

Barba Morrihy C. — Cervello V. et Levi G. — Chiò M. —
Filippi E. — Ganassini D. — Liotta D. — Lo Monaco D.
— Martinotti L. — Massalongo R. et Vivaldi S. —
Paderi C. — Piantoni G. — Pigorini L. — Valenti A. *Pag.* 70

570.3-

HI

V. 69

N. H. L.

Sur le mode de se comporter de l'ammoniaque dans l'organisme (1).

MÉMOIRE du Prof. L. BECCARI.

(Institut de Physiologie de l'Université de Bologne,
dirigé par le Prof. P. Albertoni).

I.

Méthode pour la détermination des équivalents acides et basiques de Purine.

Les rapports entre la sécrétion urinaire de l'ammoniaque et l'élimination des acides sont désormais bien établis, et, dans une note précédente (2), en rapportant des résultats ultérieurs sur la question relative aux herbivores, j'ai brièvement résumé les données et les questions qui se rapportent à cet important chapitre de l'échange. Dans le présent travail, j'ai essayé de mieux préciser quelques points, dans le but d'arriver à une connaissance plus intime du mécanisme de ce processus, beaucoup plus complexe qu'il ne le paraît dans son aspect général.

Comme je l'ai déjà affirmé, l'élément essentiel qui règle ces rapports doit résider dans les diverses conditions d'équilibre des groupes basiques et des groupes acides contenus dans le sang qui circule dans le rein; et la recherche directe sur ce point serait la plus propre à apporter quelque lumière sur la question, si, plus qu'aucune autre, cette recherche n'était ardue, à cause des diffi-

(1) *Memorie della R. Accademia delle Scienze dell'Istituto di Bologna*, serie 7, 1916-17, p. 213-229.

(2) *Sulla eliminazione dell'ammoniaca nei grossi erbivori* (*Mem. della R. Accad. delle Scienze dell'Istituto di Bologna*, 1917, p. 253).

cultés techniques et expérimentales. Mais l'étude de l'urine peut servir, elle aussi, bien que moins directement, à scruter le phénomène: des effets que nous pouvons y observer au moyen de l'analyse, essayons de remonter aux causes qui règlent l'excrétion des divers composants. Il est logique de penser qu'une connaissance complète et exacte des rapports entre les différents groupes acides et basiques de l'urine et de leurs changements, suivant les diverses circonstances, pourrait être d'un grand secours. et j'ai tâché d'apporter quelque contribution à cette recherche.

Les méthodes ordinaires de titrage de la réaction urinaire, comme on le sait, ne donnent pas de résultats satisfaisants pour ces questions. Il est nécessaire de connaître avec précision la somme des valences acides libres, appartenant en très grande partie aux phosphates ou à d'autres sels acides de l'urine, pour établir avec exactitude quels rapports elles ont avec l'ammoniaque que l'on trouve dans l'urine. Or la méthode qui a déjà été proposée par Maly et par Hofmann (1) répondrait parfaitement au but, si elle n'emportait avec soi des causes d'erreurs si graves qu'elles l'ont fait écarter de l'usage. Comme on le sait, cette méthode se base sur le principe suivant: si, à une solution contenant des phosphates mono- et bi-acides, on ajoute une solution titrée de soude caustique en léger excès, ces phosphates sont convertis en sels neutres (c'est-à-dire trimétalliques, appelés communément basiques ou normaux); si l'on ajoute alors une solution parfaitement neutre de $BaCl_2$ en quantité suffisante, tout l'acide phosphorique est précipité comme phosphate de baryum: dans le liquide filtré, on titre la soude qui y reste encore de celle qu'on avait primitivement ajoutée, et la diminution que l'on observe correspond à la quantité de soude qui a été nécessaire pour transformer les phosphates mono- et bi-acides en phosphates normaux. c'est-à-dire qu'elle nous donne la mesure de la somme des atomes d'hydrogène qui peuvent encore être substitués par des éléments métalliques. Connaissant d'autre part la quantité totale d'acide phosphorique de la solution, on peut facilement calculer la quantité du phosphate biacide; et c'est précisément celui-ci qui donne la réaction acide à l'urine.

Mais Lieblein (2) a fait connaître l'erreur grave qui nuit à cette méthode, en démontrant que, quand on ajoute le chlorure de baryum à une solution alcaline de phosphates, non seulement le

(1) R. MALY, *Zeitschr. f. an. Ch.*, Bd. XV. — F. HOFMANN, *Arch. f. Heilk.*, Bd. XVII.

(2) V. LIEBLEIN, *Zeitschr. f. physiol. Ch.*, Bd. XX, p. 68, 1894.

phosphate de baryum normal, $Ba_3(PO_4)_2$, précipite, comme on l'admet théoriquement, mais il se forme aussi du phosphate basique contenant une plus grande quantité de baryte, comme le suivant $2Ba_3(PO_4).Ba(OH)_2$. De cette manière se trouve fixée une quantité supérieure d'alcali, et l'on obtient des valeurs plus élevées pour le phosphate acide. L'erreur varie notablement d'un cas à l'autre, et elle est probablement en rapport avec les proportions diverses de baryte qui est fixée dans les phosphates basiques précipités; de cela, j'ai pu m'en assurer au moyen d'un grand nombre de preuves variées et attentives sur des solutions titrées, dans lesquelles les erreurs varièrent d'un *minimum* de 3,6 à un *maximum* de 33 et plus pour 100.

Pour ces raisons, Lieblein conseille de déterminer le phosphate biacide avec la méthode de Freund (1); cette méthode, elle aussi, présente quelques causes d'erreur, qui cependant sont assez constantes et peuvent permettre une correction. Le phosphate biacide nous donne une mesure plus fidèle de l'acidité de l'urine.

Mais j'estime qu'il serait plus utile de pouvoir mesurer la totalité des équivalents acides de l'urine (phosphates mono- et bi-acides, urates acides, etc.), comme, précisément, la méthode de Maly devrait, théoriquement, nous permettre de le faire. L'importance de cette méthode est telle, qu'il m'a paru utile d'essayer d'en éliminer les causes d'erreur.

La modification que j'ai adoptée, et qui m'a donné de bons résultats, est basée sur le fait suivant: dans une solution de phosphate monoacide, le $BaCl_2$ forme un précipité de phosphate monoacide de baryum, mais, en même temps, en petite partie, il se forme aussi du phosphate de baryum normal (trimétallique) insoluble et du phosphate biacide de baryum, qui reste en solution et qui donne une réaction acide au liquide. En effet, tandis que la solution de phosphate bisodique se colore légèrement avec la phénolphthaléine, la coloration disparaît dès qu'on a ajouté le $BaCl_2$. J'ai observé que si, à cette sorte de mélange, on ajoute une petite quantité de soude caustique, jusqu'à faire reparaître la coloration rose, celle-ci, lorsqu'on agite, disparaît bientôt; c'est-à-dire qu'on voit se répéter la transformation partielle du phosphate monoacide en phosphate normal et en phosphate biacide; et ce fait se renouvelle chaque fois qu'on ajoute avec précaution de la soude caustique, jusqu'à ce que tout le phosphate soit converti en sel

(1) *Cbl. f. med. Wiss.*, 1892, p. 689. Cfr. NEUBAUER et VOGEL, *Analyse d. Harns*, 1898, p. 733.

trimétallique ou normal; alors la coloration de la phénolphtaléine devient persistante pour le moindre excès de soude caustique. Il est possible, de cette manière, de précipiter tout l'acide phosphorique à l'état de phosphate de baryum normal, en évitant la formation de phosphates basiques.

J'ai donc modifié la méthode Maly de la manière suivante: dans un matras jaugé de 100 cm³, on ajoute, à 50 cm³ d'urine, 20 cm³ de solution saturée de $BaCl_2$ et une goutte de solution alcoolique de phénolphtaléine; puis, d'une burette graduée, on fait tomber, à petites portions, une solution $n/10$ de soude caustique pure, en agitant vivement, jusqu'à ce qu'on obtienne la plus légère coloration rose persistant même au bout de quelques minutes. On porte le volume à 100 cm³, avec de l'eau, on mêle et on filtre aussitôt à travers du papier sec; sur une partie aliquote du liquide filtré on détermine l'excès de soude caustique présente, et, par différence, la quantité de celle-ci fixée par les sels mono- et bi-acides.

Des recherches sur des solutions titrées de phosphates m'ont toujours fourni des valeurs correspondant exactement à celles qui avaient été calculées.

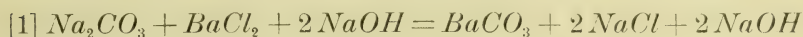
L'exactitude de la méthode dépend principalement de la précision du dosage de la soude caustique résiduelle dans le liquide filtré; et comme les méthodes acidimétriques, avec les indicateurs ordinaires, donnent des résultats très incertains sur des liquides comme l'urine, j'ai recouru, pour ce dosage, à une méthode indirecte beaucoup plus sûre. Elle consiste à ajouter, à la solution alcaline que l'on veut titrer, une quantité suffisante de sulfate ou de chlorure d'ammonium pur et à déterminer l'ammoniaque qui est mis en liberté en raison des alcalis fixes présents; la détermination de l'ammoniaque fut toujours faite au moyen de la distillation dans le vide et du titrage iodométrique. De cette manière on a des résultats véritablement sûrs et précis.

Dans l'application de cette méthode j'ai pu observer, en outre, l'influence d'autres circonstances qui peuvent altérer les résultats.

Une des plus importantes et des plus fréquentes est celle qui provient de la présence d'acide carbonique (soit libre, soit combiné), parce que, dans ce cas, comme on le voit bientôt avec évidence, en présence de chlorure de baryum et de soude caustique, il se formera du carbonate de baryum insoluble, et ainsi sera soustraite une correspondante quantité d'alcali, attribuée ensuite par erreur à des résidus acides fixes (ac. phosphorique, urique, etc.). De cette façon une urine contenant des carbonates ou des bicarbonates (et par

conséquent ayant une fonction alcaline plus ou moins marquée) pourra aussi se montrer neutre ou même acide.

En effet, si l'on considère les deux équations suivantes :



on voit que, en présence de carbonate sodique [1], celui-ci est intégralement transformé en carbonate de baryum, et que par conséquent sa fonction alcaline se trouve éliminée, tandis que l'alcali libre ajouté (soude caustique) comparait intégralement dans le liquide filtré : la solution primitive (qui avait des propriétés alcalines) apparaîtrait *neutre*. Dans le cas d'un bicarbonate [2], on voit que, par suite de la formation du carbonate de baryum, non seulement la fonction alcaline du bicarbonate est éliminée, mais un équivalent de soude caustique est fixé aussi, de sorte que la solution primitivement alcaline apparaîtrait *acide*.

Ces réactions, en elles-mêmes, ne sont pas une cause d'erreur, parce que stœchiométriquement considérés, le carbonate de sodium et le bicarbonate de sodium sont précisément des sels respectivement *neutre* et *acide*. Il faut en dire autant pour le CO_2 libre, qui donne un *acide bibasique*. La méthode, sous ce rapport, est même très exacte, parce qu'elle sert à les doser. Mais, dans l'organisme animal, les carbonates et les bicarbonates fonctionnent, par leur alcalinité potentielle, au lieu des alcalis vrais et propres, qui n'y pourraient exister libres ; et, dans les rapports avec les radicaux acides fixes du corps, ils représentent autant d'équivalents alcalins. C'est pourquoi la méthode décrite nous induirait en erreur, puisque les quantités de baryte fixées par les équivalents de l'acide carbonique seraient rapportées à des équivalents d'acides fixes, les seuls que nous ayons besoin de connaître.

Il convient donc d'éliminer l'anhydride carbonique (libre ou combiné) de l'urine, avant d'exécuter le dosage de la réaction avec la méthode de Maly. Pour éviter le réchauffement, qui pourrait causer des altérations de l'urine, je procède comme il suit : à un volume connu (50 cm^3) d'urine, j'ajoute une quantité déterminée de solution $n/10$ de HCl , jusqu'à donner une réaction acide marquée, puis je place le mélange sous une cloche en présence de soude ou de potasse caustique solide, et je pratique le vide ; au bout de quelques heures, tout l'acide carbonique a été éliminé. Dans le dosage consécutif avec le BaCl_2 et la solution $n/10$ de NaOH , la quantité de HCl ajoutée est soustraite, dans le calcul, de la soude saturée.

Dans l'urine acide, également, il se trouve toujours une petite quantité de CO_2 , soit dissous, soit comme bicarbonate (Lieblein, *loc. cit.*), de sorte qu'il est nécessaire de l'éliminer pour avoir des résultats précis. Je rapporte quelques exemples d'analyses comparatives avant et après l'élimination de l'acide carbonique.

Urine humaine. — Urine de la nuit, de réaction acide marquée.

La détermination des équivalents acides exécutée avec la méthode Maly modifiée, après élimination de l'acide carbonique, a donné *gr. éq.* 0,0571 pour 1000 ($= gr. 2,284 NaOH$); la même détermination, faite sans élimination de l'acide carbonique, a donné *gr. éq.* 0,0634 p. 1000 ($= gr. 2,538 NaOH$), c'est-à-dire un excès de *gr. éq.* 0,0063 ($= gr. 0, 254 de NaOH$). différence non indifférente.

Comme on le sait, l'acide carbonique croît dans l'urine à mesure que celle-ci devient neutre et alcaline, c'est pourquoi l'importance de la correction, dans ces cas, devient toujours plus grande, et même indispensable, pour éviter de très graves erreurs. Je rapporte deux exemples.

Urine de cheval. — Elle apparaît *neutre* au tournesol, mais, avec l'adjonction de HCl et le chauffage, elle développe des bulles de gaz.

La détermination des équivalents acides, exécutée sans élimination de l'acide carbonique, correspondait à de l'urine *acide* avec *gr. éq.* 0,0219 pour 1000 ($= gr. 0,876 NaOH$); au contraire, après élimination de l'acide carbonique, la même urine se montra, en réalité, légèrement *alcaline*, avec *gr. éq.* 0,00335 ($= gr. 0, 134 NaOH$). C'est-à-dire qu'on eut la notable différence de 0,0252 *gr. éq.* ($= gr. 1,910 NaOH$), due à la présence de carbonates et de bicarbonates.

Urine humaine. — Recueillie environ une heure après l'introduction de quelques grammes de bicarbonate de sodium. *Alcaline*, elle réagit amphotère au tournesol; avec de l' HCl , elle développe de petites bulles de gaz.

La détermination des équivalents acides ou basiques, avec la méthode indiquée, après élimination de tout l'acide carbonique, démontra que l'urine était *alcaline* et que cette *alcalinité* correspondait à *gr. éq.* 0,0471 ($= gr. 1,884 NaOH$) pour 1000. La même détermination, sans élimination de l'acide carbonique combiné, faisait au contraire paraître *acide* l'urine et donnait une *acidité* de *gr. éq.* 0,0478 ($= gr. 1,914 NaOH$) pour 1000.

Ce résultat est très intéressant, puisque, comme on le voit, les deux déterminations ont donné *presque le même chiffre* de *gr. éq.*, mais, dans un cas, *acides*, dans l'autre *basiques*. La chose est facile à expliquer, si l'on considère la formule [2], rapportée plus haut, qui indique le mode de se comporter des bicarbonates alcalins avec le $BaCl_2$ et la $NaOH$;

chaque molécule de bicarbonate se comporte, ou comme un équivalent basique, ou comme un équivalent acide, suivant la méthode de détermination ; avec la première méthode, le bicarbonate fonctionne comme alcali ; avec la seconde, comme acide, et par conséquent le résultat présent démontre que, dans cette urine, la réaction était presque exclusivement déterminée par du bicarbonate.

La méthode que j'ai ainsi décrite, dans toutes ses particularités, est par conséquent la seule qui puisse nous fournir, avec la plus grande approximation, la somme des équivalents acides ou basiques de l'urine. Pour les urines acides, les causes d'erreur de la méthode primitive de Maly étant écartées, nous pouvons toujours calculer l'acidité réelle ou effective de l'urine, c'est-à-dire celle qui est due aux *phosphates biacides*, en déterminant, en même temps, l'*anhydride phosphorique total* de l'urine avec une méthode assez exacte.

Mais, pour la question qui regarde le mécanisme d'élimination de la NH_3 , je ne crois pas qu'il suffise de déterminer, comme la plupart l'ont fait, ce qu'on appelle l'acidité réelle, due aux phosphates biacides, mais je suis persuadé qu'il faut tenir compte de tous les équivalents acides ou basiques de l'urine pour pouvoir évaluer les rapports possibles entre les divers composants que nous étudions. Le phosphate monoacide, qui, cependant, a une faible réaction alcaline, concourt, lui aussi, avec son hydrogène acide, à constituer la somme d'équivalents qui peut nous expliquer les variations de l'ammoniaque et d'autres composants de l'urine. C'est pourquoi j'ai tenu compte aussi de ce phosphate, et, dans les recherches qui suivent, la réaction de l'urine exprime toujours la somme totale des équivalents acides et basiques déterminée avec la méthode décrite.

Comme on le verra, les résultats, pour le moment, ne sont pas encore tels qu'ils permettent d'éclaircir la question dans son mécanisme complexe. Par contre, j'ai pu démontrer, ou mieux préciser d'autres faits qui ne sont pas dénués d'intérêt.

II.

Rapports de l'ammoniaque et de l'acide phosphorique avec les équivalents acides de l'urine.

Les nombreuses recherches exécutées chez l'homme ont, sans aucun doute, démontré un certain parallélisme entre l'acidité de

l'urine et l'excrétion d'ammoniaque, et aussi d'acide phosphorique; elles se rapportent pour la plupart aux urines des 24 heures. Pour mettre en lumière les rapports qui déterminent ce parallélisme, il importe spécialement d'établir quelles variations présentent les divers composants, lorsque varie l'élément auquel nous les rapportons (réaction de l'urine, ou plutôt excrétion d'équivalents acides). Or, dans une longue période telle que celle de 24 heures, les différentes variations peuvent, en quelque manière, se compenser et échapper à notre observation. Il faudrait pouvoir saisir les rapports des divers éléments au moment même de la sécrétion et en suivre les modifications successives; alors seulement nous pourrions avoir une connaissance exacte et sûre des réels rapports quantitatifs qui lient entre eux ces éléments dans le processus de sécrétion. Ne pouvant atteindre ce but, j'ai tâché de m'en rapprocher en examinant la composition des urines d'un homme sain dans diverses périodes successives de la journée, pour observer les oscillations et les réciproques rapports des composants qui nous intéressent. Pour pouvoir ensuite comparer entre elles les différentes quantités des divers composants — que nous considérons seulement au point de vue de la réaction de l'urine, c'est-à-dire comme des éléments capables de saturer des valences acides (NH_3) ou basiques (P_2O_5) —, j'ai toujours calculé, d'après les valeurs quantitatives absolues, les quantités équivalentes, en les exprimant en *grammes-équivalents* pour 1000. De cette manière on peut toujours comparer les valeurs obtenues pour la réaction (qui est exprimée en *gr.* de $NaOH$ p. 1000) avec celles qui concernent la NH_3 ou la P_2O_5 ; on peut vite établir, par exemple, si la NH_3 trouvée pourrait saturer toutes les valences de l'acide phosphorique et seulement celles des phosphates mono- ou bi-acides; etc.

Je recueille, dans le premier des quatre tableaux rapportés à la fin de ce mémoire, les résultats relatifs à quelques-unes de ces recherches.

De l'examen des données du tableau I. ressort, avant tout, la confirmation du parallélisme entre les variations de l'acidité de l'urine et l'élimination de la NH_3 et de la P_2O_5 , parallélisme que l'ensemble des analyses des urines de 24 heures avait déjà fait connaître. Ce parallélisme se conserve dans les diverses périodes de la sécrétion urinaire, puisque les variations des différents composants ont toujours lieu dans le même sens, c'est-à-dire en aug-

mentation ou en diminution. Toutefois il serait extrêmement difficile de pouvoir affirmer qu'il existe un rapport précis et constant entre ces variations. On peut même observer une plus grande irrégularité que celle-là, qui se rencontre d'ordinaire dans l'ensemble des chiffres de cycles périodiques plus amples, tels que celui de 24 heures.

Ici, évidemment, doivent concourir d'autres éléments, qui n'apparaissent pas dans nos analyses et qu'il serait utile d'étudier, c'est-à-dire ceux qui concernent les autres équivalents basiques (alcalis fixes) et acides (autres acides minéraux et acides organiques).

En second lieu nous pouvons reconnaître que les équivalents relatifs à l'acide phosphorique total et aussi au seul phosphate biacide dépassent ou égalent toujours la somme des équivalents acides libres de l'urine (acidité totale), de sorte que celle-ci peut toujours être exprimée par un mélange de phosphates primaires et secondaires. C'est pourquoi, si nous considérons la seule somme des équivalents acides de l'urine comme la mesure exacte de l'excrétion acide de l'organisme, nous pouvons dire que celle-ci viendrait toujours à se produire au moyen d'une excrétion d'acide phosphorique plus ou moins saturé d'équivalents basiques (phosphates primaires et secondaires). Quant à la présence de l'ammoniaque, on peut penser qu'elle serait précisément l'*équivalent basique* employé par l'organisme dans la saturation partielle de l'acide phosphorique destiné à l'excrétion acide en substitution des alcalis fixes, insuffisants pour saturer toutes les valences acides libres. Cela est très probable; mais on doit reconnaître, cependant, que, souvent, la NH_3 se trouve en quantité supérieure au rapport admis ici, c'est-à-dire supérieure à la différence entre les équivalents acides libres de l'urine et ceux relatifs à l'acide phosphorique total; c'est pourquoi nous sommes obligés d'admettre que la fonction saturante de la NH_3 s'étend aussi à d'autres équivalents acides éliminés avec l'urine.

Conformément à ce concept, je pense que la mesure de l'excrétion acide de l'organisme doit plutôt être exprimée par la somme des équivalents acides (libres) et des équivalents de NH_3 (équivalents acides saturés par la NH_3).

Si, maintenant, nous voulons confronter cette somme avec les équivalents relatifs à l'acide phosphorique total, nous remarquerons, ainsi qu'il résulte clairement du tableau rapporté ci-dessous, que, le plus souvent, la première est supérieure; dans de rares cas

seulement elle est presque égale, et ce n'est que plus rarement encore que nous observons le rapport inverse.

<i>Gr. équivalents</i> acides + NH_3	<i>Gr. équivalents</i> H_3PO_4
---	-------------------------------------

I.

0,1698	0,1429
0,0322	0,0136
0,0755	0,0510
0,0389	0,0635
0,0890	0,0861

II.

0,0715	0,0385
0,0535	0,0340

III.

0,1552	0,0652
0,0244	0,0196
0,0310	0,0105.

Comme je l'ai déjà indiqué, avec les données actuelles, il n'est pas possible de pénétrer plus profondément dans ce délicat mécanisme de rapports; mais je crois que la direction que j'ai suivie, si on l'étend aussi à d'autres composants de l'urine, pourra apporter une plus grande lumière sur la question.

III.

**Réaction de l'urine et élimination de la NH_3 et de la P_2O_5
chez les herbivores (cheval).**

Chez les herbivores purs (bovins, équins), comme je l'ai exposé dans ma note déjà citée, l'urine a une intense réaction alcaline et contient seulement des traces de NH_3 . En outre j'ai pu constater, dans des observations répétées, qu'elle *manque totalement, ou presque*, d'anhydride phosphorique. Me reportant à la vieille assertion de Salkowski (1871-1873), que, chez les herbivores, l'introduction d'acides ne détermine pas une augmentation de l'am-

moniaque de l'urine, et aux observations contraires de Winterberg (1898) et de Eppinger (1906), sur le lapin, j'ai voulu étudier, chez le cheval, quelles modifications se présentent dans l'excrétion urinaire de la NH_3 et de la P_2O_5 , quand la réaction de l'urine vient à être modifiée, préférablement avec des moyens physiologiques, c'est-à-dire avec une modification du régime.

On sait, en effet, que, en alimentant le cheval exclusivement avec de l'avoine, la réaction de l'urine, d'alcaline, devient acide.

Je dois à la courtoisie de mon ami le Prof. Baldoni, directeur de la Clinique chirurgicale vétérinaire de Bologne, d'avoir pu accomplir ces recherches, qui, comme on le verra, m'ont donné des résultats très intéressants.

Les expériences furent faites sur un robuste cheval sain, convalescent, à la suite d'une maladie chirurgicale à une jambe. Il était alimenté, d'ordinaire, avec du foin et de la paille; après le premier jour d'expérience, il fut mis à un régime pur d'avoine (Kgr. 6 chaque 24 heures). L'urine ne fut pas recueillie *in toto* avec des appareils collecteurs, pour les raisons déjà exposées autrefois, mais, chaque matin, on prit un échantillon d'urine très fraîche durant la miction de l'animal.

Je dois ajouter que, pour hâter l'expulsion, hors de l'intestin, des résidus du régime précédent, on donna à l'animal, le soir du 4^e jour d'expérience (18 mars), 30 gr. d'aloès; à partir du jour suivant, les fèces prirent nettement les caractères propres de la pure ration d'avoine.

Quant aux méthodes analytiques employées, je dois faire observer que, les cinq premiers jours (15-19 mars), l'alcalinité de l'urine fut déterminée avec la méthode acidimétrique directe au moyen du tournesol et de l'ébullition. Les jours suivants, j'employai la méthode de Maly avec la modification que j'y ai apportée.

Les résultats analytiques des douze jours d'expérience sont, par brièveté, recueillis dans le tableau II. Les données obtenues n'ont pas une valeur absolue mais relative, c'est-à-dire qu'elles se rapportent à 1000 cm³ d'urine; elles se prêtent également bien pour la comparaison entre les divers composants.

Comme je l'ai dit, la présente recherche a donné des résultats très intéressants, que je résume par ordre:

1) La réaction de l'urine, d'abord fortement alcaline, devient acide; le fait était connu, mais, ici, on le suit quantitativement dans son développement. La réaction alcaline diminue graduel-

lement et lentement, et seulement le 6^e jour de ration d'avoine nous avons une nette réaction acide. Cette marche atteste la notable réserve d'alcalis fixes dans l'organisme du cheval à régime ordinaire (herbivore pur). La réaction acide se maintient pendant toute la durée du régime pur d'avoine et atteint des chiffres assez élevés, comparables à ceux qu'on observe chez l'homme et chez les omnivores.

2) L'élimination de la NH_3 commence à se modifier dès le premier jour, puisque, des chiffres minimes propres du régime ordinaire, elle s'élève lentement jusqu'au quadruple; mais, vers la fin de la réaction alcaline de l'urine, la NH_3 s'élève d'un bond à plus du décuple, et elle continue à s'élever, tandis que la réaction est acide, jusqu'à un *maximum* de gr. 0,1516 p. 1000, c'est-à-dire environ 20 fois la quantité initiale (gr. 0,0077). Toutefois elle n'atteint jamais les valeurs qu'on observe chez l'homme et plus encore chez le chien, comme il résulte aussi du rapport procentuel de l'azote ammoniacal avec l'azote total, qui reste toujours inférieur à l'unité (*maximum* 0,547) (cfr. le Tableau I). En outre, on peut observer que les oscillations dans la quantité de l'ammoniaque ne sont pas parallèles à celles de l'acidité, et souvent suivent une direction opposée.

3) Enfin le fait peut-être le plus intéressant est l'apparition de l'anhydride phosphorique dans l'urine, dès que la réaction de celle-ci devient amphotère (c'est-à-dire à un très léger degré d'alcalinité dû à des bicarbonates). Dans l'urine alcaline à régime de foin et de paille et dans les premiers jours de ration pure d'avoine, la P_2O_5 est totalement absente; elle apparaît quand la réaction, d'alcaline devient acide, et elle s'accroît successivement en présentant des chiffres comparables à ceux qu'on observe habituellement chez l'homme à régime mixte; ses oscillations (à l'exception d'un jour, où elle présente une grande diminution difficile à expliquer) sont presque parfaitement parallèles à celles de l'acidité, et, de la comparaison des équivalents acides de l'urine avec ceux relatifs au phosphate primaire, on peut déduire que l'acidité de l'urine est, ici, totalement représentée par les phosphates.

Un autre rapport intéressant, c'est que l'apparition de la P_2O_5 coïncide avec l'augmentation presque subite de la NH_3 (20 mars), ce qui concorde avec les considérations et les hypothèses faites plus haut, à propos des relations de la NH_3 et de la P_2O_5 de l'urine avec l'excrétion acide de l'organisme.

IV.

**Action des alcalis sur l'élimination de la NH_3 et de la P_2O_5
chez l'homme et chez le chien.**

Aussi bien chez l'homme (Coranda, Haskins) que chez le chien (Salkowski et J. Munk), il a été démontré que les alcalis (bicarbonate, citrate de sodium) diminuent l'élimination de la NH_3 dans les 24 heures.

J'ai voulu essayer de suivre le processus dans ses diverses phases, pour observer les rapports de la réaction de l'urine avec l'élimination de la NH_3 et de la P_2O_5 dans diverses périodes de la sécrétion urinaire.

Chez l'homme, j'ai procédé comme pour les recherches rapportées dans le Tableau I, en administrant, à un moment donné, 5 gr. de bicarbonate de sodium et en analysant les portions successives d'urine sécrétée.

Les résultats sont rapportés dans le Tableau III. On voit clairement le rapport de l'alcalinité de l'urine avec la diminution de l'excrétion de NH_3 ; mais cette diminution est fugace. Au contraire, l'excrétion de la P_2O_5 ne présente aucune réduction et semble ne ressentir aucune influence de l'alcalinité de l'urine; elle augmente même, plutôt que de diminuer. Toutefois on ne peut logiquement inférer que l'organisme humain soit, en cela, essentiellement différent de celui des herbivores, puisque l'absorption d'un peu de bicarbonate, à cause des effets transitoires qu'il détermine, ne peut être comparée avec les immanentes conditions d'échange d'un herbivore.

Chez le chien, on peut obtenir des conditions plus favorables, bien que toujours très éloignées de celles d'un herbivore pur. Une action plus persistante et plus intense des alcalis sur l'organisme s'obtient facilement chez le chien, en administrant, avec les repas, des quantités adéquates d'acétate de sodium (gr. 10-20 pour les deux repas des 24 heures). De cette manière on peut rendre l'urine fortement et continuellement alcaline. Il faudrait peut-être continuer pendant quelque temps ce régime pour déterminer, chez le chien, des conditions strictement analogues à celles d'un herbivore. Quoi qu'il en soit, je rapporte, dans le Tableau IV, les résultats que j'ai obtenus jusqu'à présent.

J'ai employé, pour ces recherches, une robuste chienne du poids de Kgr. 12, habituée aux expériences de laboratoire.

L'urine était toujours recueillie au moyen du cathétérisme urétral et immédiatement analysée. Le nombre et la longueur de chacune des analyses m'ont empêché de faire des observations plus fréquentes et plus circonstanciées. Mais, même comme je les rapporte, les résultats sont bien évidents.

Avec la méthode de l'acétate de sodium, on peut obtenir un degré d'alcalinité très notable, comparable à celui qu'on peut rencontrer chez le cheval à ration de foin, et même pendant une très longue période. C'est ainsi que la diminution de l'élimination de la NH_3 peut atteindre un tel degré qu'elle puisse être en tout comparable avec celle qu'on observe chez le cheval. Je crois avoir atteint les chiffres les plus bas qui aient jamais été obtenus chez le chien; et, en effet, une première fois, avec une alcalinité de gr. 4,488 de $NaOH$ p. 1000, la NH_3 descendit à gr. 0,029 (rapport de l'az. ammon. avec l'az. total = 0,508 %), et, une autre, avec une alcalinité encore plus grande (= gr. 6,388 de $NaOH$ p. 1000), la NH_3 descendit à gr. 0,0034 p. 1000 (rapp. de l'az. ammon. avec l'az. total = 0,065 %); ces derniers chiffres sont même inférieurs à ceux qu'on observe habituellement chez le cheval (cfr. mon travail cité). Cependant un fait digne de remarque, c'est que ces minimums durent très peu, et bientôt la NH_3 recommence à croître très rapidement; cela doit dépendre de la relative fugacité de l'action des alcalis, même administrés au moyen de l'acétate de sodium, comme on peut déjà l'entrevoir d'après les chiffres de l'alcalinité de l'urine.

Quant à l'anhydride phosphorique, ici encore, malgré les doses très élevées d'alcalis circulants qui sont éliminées par le rein, il n'est possible d'observer aucune sensible variation; de sorte qu'il est logique de penser que l'échange de l'acide phosphorique, peut-être à cause du genre d'alimentation, ou pour d'autres circonstances concomitantes, est soumis, chez le chien, à des lois un peu différentes de celles qui apparaissent si marquées chez les herbivores purs, comme le cheval.

En tout cas il reste prouvé que, chez le chien aussi, la réduction de l'excrétion de NH_3 peut atteindre les limites que j'ai fixées comme normales chez les herbivores, et que cette réduction est l'effet d'une surabondance d'alcalis fixes, qui ne peut être obtenue que d'une manière transitoire, mais qui prouve, en tout cas, que le mécanisme régulateur de l'élimination de la NH_3 dans l'urine dépend des mêmes facteurs et suit les mêmes lois dans les divers types d'animaux.

TABLEAU I. — Urine humaine. — Élimination dans les diverses périodes des 24 heures.

Période	Poids sp.	Réaction au tournesol	Acidité en gr. NaOH p. 1000	NH_3 p. 1000	Azote total p. 1000	Az. ammon. p. 1000	d'azote total p. 1000	Grammes-équivalents pour 1000 de					
								Acides	Alcalis	NH_3	H_3PO_4	M_2HPO_4	MH_2PO_4
I.													
De			gr.	gr.	gr.		gr.						
23 h. à 8	1024,4	Acide	2,81	1,524	15,02		8,360	0,0702	—	0,0896	0,1429	0,0476	0,0952
8 h. à 12	1017,2	"	0,302	0,421	6,301		5,51	0,0075	—	0,0247	0,0136	0,0045	0,0090
12 h. à 15	1024,0	"	1,362	0,707	9,085		6,41	0,0340	—	0,0415	0,0510	0,0170	0,0340
15 h. à 18	1025	"	0,650	0,387	8,864		3,601	0,0162	—	0,0227	0,0635	0,0211	0,0423
18 h. à 23	1024	"	1,962	0,681	9,42		5,96	0,0490	—	0,0400	0,0861	0,0287	0,0574
II.													
7 h. à 10	1023	"	1,004	0,790	—		—	0,0251	—	0,0464	0,0385	0,0128	0,0256
10 h. à 12	1024	"	0,872	0,539	—		—	0,0218	—	0,0317	0,0340	0,0113	0,0226
III.													
23 h. à 8	1025	"	3,088	1,327	—		—	0,0772	—	0,0780	0,0652	0,0217	0,0434
8 h. à 10	1021	"	0,428	0,319	—		—	0,0107	—	0,0187	0,0196	0,0065	0,0131
10 h. à 12	1019	"	0,515	0,309	—		—	0,0128	—	0,0182	0,0105	0,0035	0,0070

TABLEAU II. — Urine de cheval.

Jour	Poids sp.	Réaction au tournesol	Alcalinité en gr. NaOH p. 1000	Acidité en gr. NaOH p. 1000	NH ₃ p. 1000	N total p. 1000	N-ammon. p. 100 de N total	P ₂ O ₅	Grammes-équivalents pour 1000			
									Alcalis	Acides	NH ₃	P ₂ O ₅ comme M ₂ HPO ₄ , MH ₃ PO ₄
mars			gr.		gr.							
15 Foin et paille	1044	alcaline	8,70	—	0,0077 13,35	0,0475	0	0	0,2176	—	0,00045	—
16 Avoine	1044	"	9,06	—	0,0185 17,25	0,0885	0	0	0,2266	—	0,00109	—
17 "	1041	"	3,64	—	0,0259 23,76	0,0898	0	0	0,0911	—	0,00152	—
18 "	1043	"	1,42	—	0,0227 24,90	0,0752	0	0	0,0355	—	0,00133	—
19 "	1046	alcaline, presque neutre	0,120	—	0,0311 26,40	0,0971	0	0	0,0030	—	0,00183	—
20 "	1044	amphot.	0,134	—	0,0906 27,44	0,2714	0,304	0,0033	—	—	0,00532	0,00428
21 "	1044	acide	—	1,066	0,1047 27,30	0,3159	1,100	—	0,0266	0,00616	0,01549	0,03098
22 "	1036,6	"	—	0,488	0,1246 26,26	0,3902	0,134	—	0,0122	0,00732	0,00188	0,00376
23 "	1042	"	—	1,110	0,0945 27,60	0,2821	1,208	—	0,0277	0,00556	0,0170	0,0340
24 "	1041	"	—	3,796	0,0928 25,21	0,3032	3,383	—	0,0949	0,00546	0,0476	0,0952
26 "	1039	"	—	2,216	0,1113 23,26	0,3936	1,718	—	0,0554	0,00654	0,02419	0,04838
27 "	1039	"	—	1,840	0,1516 22,81	0,5470	1,423	—	0,0460	0,00892	0,02004	0,04008

Présence de bicarbonates.

(L'animal n'a pas mangé toute la ration).

TABLEAU III. — Urine humaine. — Action des alcalis.

Période de la journée	Réaction au tournesol	Acidité en gr.	Alcalinité en gr.	NH_3 p. 1000	P_2O_5 p. 1000	Gr.-équivalents pour 1000						
		gr.	gr.	gr.	gr.	Acides	Alcalins	NH_3	H_3PO_4	M_2HPO_4	MH_2PO_3	
Heures 7-10 (A 10 h. on donne gr. 5 de bicar- bonate sodique dans gr. 150 d'eau).	—	0,328	—	0,365	0,483	0,0082	—	0,0214	0,0204	0,0068	0,0136	
10-11 $\frac{3}{4}$	—	—	1,884	0,076	0,537	—	0,0471	0,0044	0,0242	0,0080	0,0161	
11 $\frac{3}{4}$ -12 $\frac{1}{2}$	—	—	0,624	0,159	0,948	—	0,0156	0,0093	0,0400	0,0133	0,0267	
12 $\frac{1}{2}$ -14	— ⁽¹⁾	—	—	—	1,423	—	—	—	—	—	—	
14-17 $\frac{1}{2}$	—	—	1,540	0,266	1,825	—	0,0385	0,0156	0,0771	0,0257	0,0514	
19	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	

(¹) Cette portion ne fut pas analysée complètement: elle contenait gr. 1,423 de P_2O_5 et elle était légèrement acide au tournesol. A 13 h. 30', le repas fut pris et l'urine de la période successive redevint fortement alcaline.

TABLEAU IV

Date	Repas	Réaction au tournesol	Acidité en gr. NaOH pour 1000	Alcali- nité	NH ₃ pour 1000 gr.
21-IV soir	100 gr. pain + 300 gr. viande				
22-IV matin	Comme ci-dessus	Acide	—	—	1,157
Heures 10-15	—	Amphotère	0,034	—	0,940
23-IV nuit jusqu'à h. 8 ¹ / ₂	Heures 8 ¹ / ₂ : Soupe de 200 gr. pain, 100 gr. viande.	Acide	0,398	—	0,729
Heures 15	—	Légèrem. alcaline	—	0,452	0,479
Heures 18 ¹ / ₂	—	Acide	0,998	—	1,642
24-IV nuit jusqu'à h. 8 ¹ / ₂	Heures 19: 200 gr. viande, 100 gr. pain, 10 gr. acétate de sodium.				
	—	Amphotère	0,126	—	0,798
	Heures 8 ¹ / ₂ : 100 gr. viande, 200 gr. pain, 10 gr. acétate de sodium.				
Heures 10 ¹ / ₂	—	Alcaline	—	4,488	0,029
Heures 12 ³ / ₄	—	Alcaline	—	4,192	0,120
Heures 18 ⁽¹⁾	—	Alcaline	—	—	—
25-IV, h. 8 ¹ / ₂ ⁽²⁾	Heures 18: 200 gr. viande, 150 gr. pain, 20 gr. acétate de sodium.				
	—	Alcaline	—	2,642	0,188
	Heures 8 ¹ / ₂ : gr. 100 viande, gr. 200 pain, gr. 20 acétate de sodium.				
Heures 11 ¹ / ₂	—	Fortement alcaline	—	6,388	0,008
Heures 16	—	Id.	—	4,998	0,246
Heures 19	—	Alcaline	—	1,326	0,338
26-IV nuit jusqu'à h. 8 ¹ / ₂	Heures 19: gr. 450 viande, gr. 100 pain.				
	—	Légèrem. acide	0,118	—	0,848
Heures 16-18 ¹ / ₂	—	Acide	0,674	—	1,458

⁽¹⁾ Cette portion fut perdue pour les analyses.

⁽²⁾ Dans la nuit l'animal a émis environ 400 cm³ d'urine qui n'a pas été analysé.

IV Urine de chien.

N/100 pour 1000	Azote total pour 1000	Azote ammon. pour 100 d'azote total	P_2O_5	Grammes équivalents pour 1000 de					
				Acides	Alcalis	NH_3	H_3PO_4	M_2HPO_4	MH_2PO_4
gr.			gr.						
—	—	2,148	—	—	—	0,0680	0,0907	0,0302	0,0604
—	—	0,510	0,0008	—	—	0,0553	0,0215	0,0071	0,0143
—	—	0,698	0,0099	—	—	0,0428	0,0294	0,0098	0,0196
—	—	0,429	—	0,0113	—	0,0281	0,0181	0,0060	0,0121
—	—	1,342	0,0249	—	—	0,0965	0,0567	0,0189	0,0378
—	—	1,127	0,0031	—	—	0,0470	0,0476	0,0158	0,0317
0,812	0,508	0,698	—	0,1122	—	0,0017	0,0294	0,0098	0,0196
0,711	1,023	0,644	—	0,1048	—	0,0070	0,0265	0,0088	0,0177
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
0,971	1,685	0,724	—	0,0660	—	0,0107	0,0305	0,0101	0,0203
0,294	0,065	0,859	—	0,1597	—	0,0002	0,0362	0,0120	0,0241
—	—	0,939	—	0,1249	—	0,0144	0,0396	0,0132	0,0264
0,27	2,10	2,040	—	0,0331	—	0,0198	0,0861	0,0287	0,0574
—	—	1,020	0,0029	—	—	0,0490	0,0431	0,0144	0,0288
97	8,00	1,127	0,0168	—	—	0,0955	0,0476	0,0158	0,0317

*Contribution aux connaissances
sur la biologie
du " Stegomyia calopus „ Blanchard, 1907 (1)*

par le Dr L. PIRAS, Libre-Doctent.

(Institut d'Hygiène de l'Université de Gênes,
dirigé par le Prof. P. Canalis).

(RÉSUMÉ DE L'AUTEUR)

Pendant l'année 1916, des premiers jours de juin à la fin d'octobre, j'ai eu l'occasion de retrouver, dans le port de Gênes, le *Stegomyia calopus* (2), et, du commencement de juillet à la fin de septembre, en nombre assez notable, comparativement aux autres espèces de moustiques présents dans ce même endroit (3).

A partir du mois de novembre de cette même année, il ne me fut plus possible de l'y retrouver à l'état d'image, tandis qu'on rencontrait encore, et en nombre assez important, le *Culex pipiens* (Linn.) et le *Culex nemorosus* (Mgn.), les seules espèces de moustiques dont j'ai pu établir la présence en ce lieu.

(1) *L'Igiene Moderna*, anno XI, n. 9, 1918.

(2) Synonymes: *Culex fasciatus* (Fabricius, 1805); *C. calopus* (Meigen, 1818); *C. frater*, *C. mosquito* (Robineau - Desvoidy, 1827); *C. teniatus* (Wiedemann, 1828); *C. Konoupi* (Brullé, 1830); *C. annulitarsis* (Macquart, 1846); *C. viridifrons*, *C. formosus*, *C. excitans*, *C. inesorabilis* (Walker, 1848); *C. exagitans* (Walker, 1856); *C. impatibilis* (Walker, 1860); *C. zonatipes* (Walker, 1861); *C. Bankroftii* (Skuse, 1888); *C. elegans* (Ficalbi, 1889); *C. Rossii* (Giles, 1899); *Stegomyia fasciata* (Theobald, 1901); *S. calopus* (Blanchard, 1907).

(3) PIRAS L., *L'Igiene Moderna*, 1917.

Il y reparut cependant à la fin de mai 1917 et il en disparut dans la seconde moitié de novembre, après avoir été très abondant de la seconde moitié de juillet à la fin de septembre (1).

Dans l'année en cours (1918), il y a reparu vers les premiers jours de juin, comme en 1916.

Cette apparition et cette disparition à époque fixe, en corrélation avec le commencement et avec la fin de la bonne saison, induit à croire que le *Stegomyia calopus* a trouvé, dans le port de Gênes, des conditions favorables pour se multiplier dans la saison chaude et pour se conserver d'une saison chaude à l'autre, comme le démontrent, du reste, les résultats des observations que j'ai faites à ce sujet et que je rapporterai plus loin; cela, contrairement à ce qu'on pouvait supposer d'après les connaissances qu'on possédait sur la biologie et sur la distribution géographique de cette espèce de moustique.

Relativement à la biologie, on savait que le *Stegomyia calopus* est un moustique thermophile par excellence, qui ne pouvait se conserver et se multiplier que dans les régions où l'on avait une température nocturne moyenne de 22° C pendant au moins sept mois de l'année, et qui, s'il était importé, pendant la saison chaude, dans des régions où cette condition faisait défaut, pouvait y vivre et s'y multiplier tant que la température était de 22° C, mais disparaissait ensuite définitivement; tandis que, s'il était importé, toujours pendant la saison chaude, dans des régions où la température nocturne moyenne n'arrivait à 22° C qu'exceptionnellement, il ne pouvait y vivre que quelques jours, sans jamais se reproduire (2).

Cela dépendait du fait:

1° que la femelle était fécondée d'ordinaire entre 25 et 30° C, mais que, entre 20° et 25°, la fécondation était assez fréquente, et que, au-dessous de 20° C, elle était rare;

2° qu'elle piquait, spécialement l'homme, pour se nourrir de sang, toujours et avec avidité entre 26° et 30° C; avec moins

(1) En septembre 1917, j'ai eu l'occasion d'établir que le *Stegomyia calopus* est présent aussi à Savone, aussi bien dans le port que dans la partie de la ville qui le domine.

(2) Naturellement, ce moustique ayant des habitudes domestiques, la température à prendre en considération était celle de l'intérieur des habitations.

d'avidité entre 19° et 25° C; que, au-dessous de 18° C, elle ne piquait pas, même si on voulait l'y obliger;

3° qu'elle déposait ses œufs 2-4 jours après la fécondation et après l'ingestion de sang, avec des températures diurnes de 29°-30° C et nocturne de 27°-28° C; au bout de 4-5 jours, avec des températures nocturnes de 25°-27° C; au bout de 6-8 jours, avec des températures nocturnes de 20°-25° C; avec des températures diurnes de 22°-23° C au plus et nocturnes inférieures de peu à 20° C, elle ne les déposait qu'au bout de 26°-27° jours et quelquefois même elle ne les déposait pas; au-dessous de ces températures, elle ne les déposait jamais.

En outre, cela dépendait de ce que:

4° à 27°-29° C, on avait l'éclosion des œufs 2-3 jours après la ponte, et à 25°-26° C, au bout de 4-5 jours; et, dans les deux cas, ils éclosaient tous; à 20°-25° C, au bout de 5-7 jours; mais une certaine quantité pour cent de ces œufs n'éclosaient pas tant qu'on n'avait pas une élévation de la température; au-dessous de 20° C, les œufs n'éclosaient pas et, au bout de quelques mois, alors même qu'on les portait à des températures favorables, ils n'éclosaient plus, parce que, soit par l'action des germes qui s'étaient développés dans l'eau sur laquelle ils se trouvaient, soit parce que la coquille se ramollissait, ils se fendaient dans le sens de leur longueur. Si, au contraire, ils étaient tenus au sec, même pendant neuf mois (1) et qu'on les mit ensuite dans l'eau, en les portant à des températures favorables, ils pouvaient encore éclore:

5° l'évolution des larves, avec les températures diurnes de 28°-30° C, et nocturnes de 26°-27° C, avait lieu en 7 jours et celle des pupes en 2 jours, et avec l'abaissement des températures diurnes et nocturnes, successivement après un plus grand nombre de jours: ainsi, avec des températures nocturnes inférieures à 22° C, elle avait lieu en 40-60 jours, et celle des pupes en 3-5 jours; et, si l'évolution n'avait pas lieu dans l'intervalle de 60-65 jours, les larves mouraient.

Il faut rappeler, cependant, que ces connaissances étaient le fruit d'observations faites dans des pays chauds sur des exemplaires de *Stegomyia calopus* capturés sur place (2), ou bien dans des pays tempérés (3) sur des exemplaires importés de pays chauds.

(1) MITCHELL, cité par BACOT A., *Parasitology*, 1918.

(2) MARCHOUX E., SALIMBENI P. L. et SIMOND P. L., *Ann. Inst. Past.*, 1903.

(3) MARCHOUX E. et SIMOND P. L., *Ibid.*, 1906, et OTTO M. et NEUMANN R. O., *Zeitschr. f. Hyg. u. Int.*, Bd. 51.

Relativement à la distribution géographique, on savait que le *Stegomyia calopus*, pour ce qui concerne l'Europe et les régions méditerranéennes, avait été retrouvé: dans le sud de l'Italie, en Espagne et spécialement à Gibraltar, en Portugal, dans l'île de Chypre, en Palestine, en Lybie. De ces régions, son habitat s'étendait jusqu'au nord-est de l'Australie, par l'Afrique et par l'Asie. En Amérique, il était disséminé entre le 40° degré de latitude sud et le 40° degré de latitude nord, spécialement sur le versant de l'Atlantique.

On croyait cependant que, dans quelque région que ce fût, son habitat était nettement délimité par les deux parallèles 43° nord et 43° sud, puisqu'on ne l'avait jamais trouvé au-delà. On oubliait, par conséquent, que Ficalbi (1), en Italie, avait retrouvé le *Stegomyia calopus*, non seulement en Sicile, en Sardaigne, en Calabre, dans la Campanie (Naples), régions situées au sud du 40° degré nord, mais encore dans diverses villes de la Toscane, à savoir: à Livourne, à Pise, à Florence, situées respectivement à 43°, 38'; 43°, 44'; 43°, 46' de latitude nord, et en Ligurie, à Spezia, qui est placée à 44°, 6' de latitude nord.

On pensait, d'après cela, que dans toutes les régions situées en dehors des deux parallèles 43° nord et 43° sud, il ne pouvait jamais se développer de véritables foyers accidentels de fièvre jaune, ou d'épidémies de durée relativement courte, après lesquelles la maladie disparaît complètement et ne reparait qu'à la suite de réimportation du *virus*. Elles ne peuvent se développer que dans des régions où l'on a la présence saisonnière du *Stegomyia calopus*. On oubliait toutefois l'épidémie qui sévit en 1804 à Livourne (2). On croyait que, dans ces régions, il ne pouvait se développer que des pseudo-foyers accidentels dus à l'importation, durant la saison chaude, de *Stegomyia* infectés, qui, dès qu'ils sont libres dans l'atmosphère, peuvent inoculer la fièvre jaune, si la température leur permet de vivre en liberté au moins pendant quelques jours.

Nous avons des exemples de pseudo-foyers accidentels dans ceux qui se sont produits: en septembre-octobre 1821, au lazaret de Pomègue et à l'infirmerie de Ratoneau de Marseille (France); en août 1823, à Pasages (Espagne); en juillet-septembre 1861 et en

(1) FICALBI E., *Bollettino Soc. entomol. ital.*, 1899.

(2) CORRADI A., *Annali delle epidemie*, Bologna, 1869-94.

septembre-octobre 1908, à Saint-Nazaire (France); en septembre-octobre 1865, à Swansea (Angleterre); etc., etc. (1).

Les observations que j'ai pu faire dans le cours des années 1916, 1917 et 1918 induisent donc à modifier les connaissances que l'on possédait sur la biologie du *Stegomyia calopus*.

En effet, j'ai pu établir que cette espèce de moustique se retrouve dans le port de Gênes à l'état d'image et qu'elle s'y multiplie pendant environ six mois de l'année, parce que la femelle, dans cette localité, s'est adaptée à être fécondée, à piquer et à déposer ses œufs à des températures relativement basses et parce que, là, ces températures influencent moins qu'on ne le croyait jusqu'à présent l'éclosion des œufs et l'évolution des larves et des pupes; j'ai pu constater, en outre, que, durant les six autres mois de l'année, elle s'y conserve habituellement à l'état de larve, occasionnellement à l'état d'œuf, pour les raisons que je dirai plus loin.

J'ai vu, en effet, que, dans cette localité:

1° la femelle du *Stegomyia calopus*, entre 22° et 19° C, échappe rarement à la fécondation, qui est rare entre 19° et 16° C, mais peut encore avoir lieu;

2° à 22°-19° C, le *Stegomyia* pique avec avidité et toujours; à 19°-16° il pique encore et toujours, mais avec moins d'avidité; au-dessous de 16° C, tous ceux qui se trouvent en condition de pouvoir le faire ne piquent pas, mais un grand nombre piquent encore; il y en a qui piquent encore à 13° C, et quelques-uns, s'ils y sont obligés, piquent même à 11° C.

La plupart des observateurs ont vu que c'est seulement la femelle qui pique, poussée à cela par le fait que l'ingestion du sang lui est nécessaire pour faire la ponte. Mes observations confirmeraient leur dire: en effet, dans les nombreuses expériences que j'ai exécutées, je n'ai jamais vu le mâle piquer. Ficalbi (déjà cité) et Théobald (2) ont vu, cependant, que le mâle pique aussi. Otto et Neumann (3) sont les seuls qui aient vu que la femelle peut déposer ses œufs même sans avoir ingéré du sang. Je ne suis

(1) CHANTEMESSE A. et BOREL F., *Moustiques et fièvre jaune*, Paris, 1905.

CLARAC A. et SIMOND P. L., *Fièvre jaune*, dans GRAAL A. et CLARAC A., *Traité de Path. Exot.*, Paris, 1912.

(2) THÉOBALD F. V., *The Journ. of Trop. Med.*, 1903 et *Monograf of the Culicidae or Mosquitoes, etc.*, Londres, 1901 et 1903.

(3) OTTO M. et NEUMANN R. O., *Arch. f. Schiffs. et Trop. Hyg.*, 1912.

jamais parvenu à faire faire la ponte à des exemplaires fécondés nourris avec du sucre, du miel, des fruits, etc., mais non avec du sang ;

3° elle dépose ses œufs à 29°-30° C, en thermostat, en 2-4 jours; avec des températures diurnes de 24°-25° C et nocturnes de 18°-20° C, en 8-10 jours; avec des températures diurnes de 20°-22° C et nocturnes de 16°-18° C, en 15-16 jours; avec des températures diurnes de 16°-18° C et nocturnes de 13°-14° C, en 20-26 jours, et, dans quelques cas seulement, elle ne les dépose pas; au-dessous de ces températures, elle ne les dépose jamais. J'ai pu voir, moi aussi, que, chez cette espèce de moustique, la ponte est multiple: divers exemplaires, tenus à la température du milieu, ont fait jusqu'à cinq pontes. Tandis, en effet, qu'un grand nombre d'autres espèces de *Culicinae* meurent après la ponte, la femelle du *Stegomyia calopus* survit presque toujours et est capable de donner une autre ponte sans qu'une nouvelle fécondation ait eu lieu; toutefois, l'ingestion de nouveau sang est nécessaire chaque fois. La multiplicité des pontes et le besoin d'ingérer de nouveau sang avant chaque ponte expliquent la raison pour laquelle le *Stegomyia calopus* peut être l'agent de transmission du *virus* amaryllique, de l'homme malade à l'homme sain;

4° l'éclosion des œufs, à 29°-30° C en thermostat, a lieu en 2-3 jours environ; à 20°-22° C, en 6-8 jours; à 17°-19° C, en 12-14 jours, et les œufs éclosent toujours tous; à 14°-16° C, en 29-30 jours environ, et une partie seulement éclosent; à des températures inférieures, il n'éclosent plus et se gâtent. Si, au contraire, on les met au sec, même pendant sept mois, au *maximum*, ainsi que j'ai pu l'observer, puis qu'on les remette sur l'eau et qu'on les porte à des températures favorables, une partie éclosent encore;

5° l'évolution des larves a lieu, à 29°-30° C, en thermostat, en 7-8 jours, et celle des pupes en 2-3 jours; avec des températures diurnes de 24°-25° C et nocturnes de 18°-20° C, en 13-15 jours, et celle des pupes en 2-3 jours; avec des températures diurnes de 20°-22° C et nocturnes de 16°-18° C, en 20-22 jours, et celle des pupes en 3-4 jours; avec des températures diurnes de 16°-18° C et nocturnes de 13°-14° C, en 40-60 jours, et celle des pupes en 5-6 jours; avec des températures diurnes inférieures à 16°-18° C et nocturnes inférieures à 13°-14° C, au commencement de la saison froide, les larves du *Stegomyia calopus* n'évoluent plus et ne se nourrissent plus, mais elles restent presque dans un état de léthargie, durant lequel une très forte quantité pour cent (jusqu'à 90-95 %) finissent par mourir; celles qui restent en vie, avec le retour de

la bonne saison et, par conséquent, de températures adaptées à leur évolution, se développent, se transformant en pupes et ensuite en images; les pupes, au contraire, pendant ce temps, meurent toutes.

Des données qui viennent d'être exposées, on déduit évidemment que le *Stegomyia calopus*, qui est une espèce de moustique des pays chauds, a été importé, à une époque qu'on ne peut préciser, dans le port de Gênes et qu'il s'y est acclimaté — bien que la température nocturne moyenne de 22° C. n'y soit atteinte qu'occasionnellement, de la moitié de juillet à la moitié d'août — de même qu'il doit s'être acclimaté dans les autres pays tempérés où on le retrouve.

Cette acclimatation doit avoir eu lieu aussi à Livourne, et c'est ainsi que nous pouvons nous expliquer l'épidémie de fièvre jaune, en 1804, mentionnée plus haut, laquelle commença à la fin d'août et se termina dans les premiers jours de décembre, ayant donné le plus grand nombre de cas en octobre et en novembre, dans des mois, par conséquent, où la température moyenne de Livourne, oscillant entre 16° et 10° C, aurait dû être défavorable à la vie du *Stegomyia calopus* à l'état d'image, unique stade dans lequel il puisse transmettre la fièvre jaune.

D'après ces mêmes données, on voit que le *Stegomyia calopus* est présent dans le port de Gênes toute l'année, et que, dans les mois où on ne le rencontre pas à l'état d'image, c'est-à-dire de la seconde moitié de novembre à la seconde moitié de mai, il s'y conserve habituellement à l'état de larve, contrairement à ce qu'on pouvait supposer d'après les connaissances qu'on avait sur la durée en vie des larves de cet insecte et sur leur évolution. En effet, jusqu'à présent on croyait, comme j'ai rappelée plus haut, que les larves du *Stegomyia calopus* ne pouvaient vivre plus de 60-65 jours.

Occasionnellement les œufs se conservent, mais seulement si, après être arrivés à un certain degré de développement, ils restent par hasard au sec, puis, à temps voulu, quand la température du milieu est favorable à leur éclosion, ils se trouvent sur l'eau. Les larves et les œufs ainsi conservés donnent origine, au retour de la bonne saison, aux images, peu nombreuses, qu'on voit à la fin de mai ou aux premiers jours de juin dans le port de Gênes et qui, en se multipliant, donnent, à leur tour, origine à celles qu'on voit apparaître nombreuses vers la moitié ou la fin de juillet.

et disparaître à la fin de septembre. Aux premiers jours d'octobre, les images diminuent de nombre; celles qui survivent à cette époque, et que l'on retrouve parfois jusque vers la moitié de novembre, peuvent donner de nouvelles images, qui s'éteignent sans engendrer; habituellement, cependant, elles donnent origine aux larves et aux œufs qui conservent l'espèce pour l'année suivante.

Les résultats que j'ai obtenus de mes recherches induisent à modifier aussi le concept généralement admis, relativement à la distribution géographique du *Stegomyia calopus*. L'habitat de cette espèce de moustique s'étend, en effet, jusqu'à Savone et Gênes, qui est le point le plus septentrional du globe (44°, 25' lat. nord) dans lequel, jusqu'à présent, elle ait été trouvée en conditions de vie naturelle.

Il ressort de là que, dans le port de Gênes, pendant plusieurs mois de l'année, les conditions sont favorables au développement de la fièvre jaune, à savoir :

a) la présence du *Stegomyia calopus* à l'état adulte durant six mois de l'année, et, durant trois mois, en nombre notable comparativement aux autres espèces de moustiques;

b) une température moyenne — durant le temps où on y retrouve le *Stegomyia calopus* à l'état adulte — qui permet l'accomplissement du cycle évolutif du *virus* amaryllique dans son corps.

On ignore quelle est cette température: quelques observateurs, en effet, supposent qu'elle est au moins de 20° C, d'autres, au moins de 18° C; il faut admettre, cependant, qu'elle peut être inférieure à 18° C. L'épidémie de Livourne, en 1804, par exemple, dura du 29 août au 6 décembre; elle régna donc, et elle fut même plus grave, dans les mois où la température moyenne, à Livourne, oscille, comme je l'ai dit, entre 16° et 10° C.

Dans l'état actuel de nos connaissances, on doit donc, dans la pratique, regarder comme dangereux, pour la diffusion de la fièvre jaune, tous les exemplaires de *Stegomyia calopus* qui ont piqué, depuis au moins douze jours, un malade atteint de cette maladie, quelles qu'aient été les conditions de température auxquelles ils se sont trouvés exposés pendant ce temps.

La probabilité de l'importation du *virus* amaryllique va, il est vrai, en diminuant toujours davantage, à la suite des mesures rationnelles adoptées dans les foyers endémiques. Le dernier bâ-

timent arrivé dans le port de Gênes avec des malades de fièvre jaune fut l'*Orione*, en 1902. Il provenait de l'Amérique du sud. Le dernier qui avait eu, durant la traversée, des cas de fièvre jaune fut le *Centro America*, en 1905 (1), qui provenait de l'Amérique centrale; antérieurement il en était arrivé plusieurs; par exemple, de 1891 à 1894, 32 navires au moins étaient arrivés dans ces conditions (2).

Il serait à conseiller, toutefois, en vue de la prophylaxie de la fièvre jaune, de prendre, à Gênes également, des mesures pour la destruction du *Stegomyia calopus*, et de tenir compte de sa présence, conformément aux prescriptions de l'article 2, sect. 1, chap. 1, titre 1 de la Convention Sanitaire Internationale de Paris, en 1911, au cas où l'on constaterait l'importation du *virus* (3).

Pendant que je faisais les observations que je viens d'exposer, j'ai voulu contrôler, au moyen d'une série d'expériences, si, comme l'affirme Mac Gregor (4), la résistance si remarquable des œufs de *Stegomyia calopus* à la dessiccation n'existe qu'après leur exposition suffisamment prolongée à une grande humidité, telle que le contact de l'eau, et si, lorsque l'exposition n'a pas été suffisamment longue, ils se ratatinent et ne résistent pas à la dessiccation.

Dans ce but, j'ai pris différents échantillons de chacun *cent* œufs de *Stegomyia calopus*; quelques-uns de ces échantillons furent mis au sec, à la température ambiante, immédiatement après la ponte; d'autres, au bout de trois heures, de six heures, de douze heures, de vingt-quatre heures, de trente-six heures, de quarante-huit heures, au bout de trois, cinq, dix, quinze, vingt, trente, quarante jours, après les avoir tenus, pendant ce temps, sur l'eau à une température relativement basse, pour les empêcher d'éclore.

(1) MOMIGLIANO E., *Considerazioni generali sulla genesi e sulla diffusione delle malattie infettive e contagiose a bordo dei piroscafi, etc.*, Genova, 1905.

(2) CANALIS P., *Rivista d'Igiene e Sanità pubblica*, 1892.

CANTÙ V., *Ibid.*, 1894.

(3) L'article 2, sect. 1^{re}, chap. 1^{er}, titre 1^{er} de la Convention Sanitaire Internationale de Paris, en 1911, dit: " toute notification prévue à l'article premier est accompagnée ou très promptement suivie de renseignements circonstanciés sur... l'existence du *Stegomyia calopus*... (Procès verbaux de la C. S. I. de Paris, en 1911, *Revue d'Hygiène*... 1912).

(4) MAC GREGOR M. E., *Bull. of ent. Res.*, 1916.

DURÉE de la dessiccation des œufs		Combien de temps après la ponte les œufs furent mis au sec													
		Immédiatement après	3 heures après	6 heures après	12 heures après	24 heures après	36 heures après	48 heures après	3 jours après	5 jours après	10 jours après	15 jours après	20 jours après	30 jours après	40 jours après
Heures	6	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—
	12	—	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—
	24	—	—	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—
	48	—	—	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—
Jours	5	—	—	—	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—
	10	—	—	—	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—
	20	—	—	—	—	—	—	+	+	+	+	+	+	+	—
	30	—	—	—	—	—	—	+	+	+	+	+	+	—	—
Mois	2	—	—	—	—	—	—	+	+	+	+	+	+	—	—
	3	—	—	—	—	—	—	+	+	+	+	+	+	—	—
	4	—	—	—	—	—	—	+	+	+	+	—	—	—	—
	5	—	—	—	—	—	—	+	+	+	+	—	—	—	—
	6	—	—	—	—	—	—	+	+	+	—	—	—	—	—
	7	—	—	—	—	—	—	+	+	+	—	—	—	—	—
	8	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Le signe + signifie que tous les œufs ou une partie des œufs remis sur l'eau, à une température convenable, ont éclos.

Le signe — signifie qu'aucun œuf n'a éclos.

Au bout d'un certain temps, je les ai remis sur l'eau et je les ai portés à une température apte à favoriser l'éclosion des œufs. J'ai constaté ainsi, comme il résulte du tableau ci-contre, que, réellement, les œufs de *Stegomyia calopus*, immédiatement après la ponte, ou quelques heures après, c'est-à-dire tant qu'ils sont vitreux ou blancs, résistent très peu à la dessiccation; au bout de douze à dix-huit heures, ils résistent, si on les tient au sec pendant vingt-quatre heures, pas davantage; au bout de vingt-quatre, trente, trente-six heures, quand ils sont devenus gris, ils résistent — pas tous cependant — même dix jours; au bout de quarante-huit heures, et jusqu'à cinq jours, quand ils sont devenus brun noir, on a le *maximum* de résistance: jusqu'à sept mois.

Toutefois, tandis que, au bout de deux mois environ, il en éclôt de 10 à 20 %, le quatrième et le cinquième mois 50 % environ n'éclosent pas; le sixième mois, 80 %, environ, n'éclosent pas, et 90 %, environ, le septième mois.

Au bout de cinq jours, la résistance diminue toujours davantage, jusqu'à ce que, au bout de 30 jours, les œufs ne résistent que quelques jours à la dessiccation; au bout de 40 jours, ils ne résistent plus du tout. Il faut observer cependant qu'une partie de ces œufs sont déjà morts avant d'être exposés à la dessiccation, comme il résulte de ce que j'ai déjà dit précédemment.

Ces résultats permettent d'expliquer ceux qui ont été obtenus, par exemple, par Otto et Neumann (1), lesquels ont vu que les œufs de *Stegomyia calopus*, tenus au sec, n'éclosent plus au bout de huit jours, par Carrol (2), qui les a vus résister pendant plus de trois mois, par Francis (3), qui les a vus éclore même six mois et demi après qu'ils avaient été mis au sec, etc. Évidemment ils avaient fait leurs expériences avec des œufs mis au sec au bout d'une période de temps différente après la ponte, et, par conséquent, doués d'une résistance diverse à la dessiccation.

J'ai voulu voir ensuite quelle était la résistance des œufs et des larves de *Stegomyia calopus* à la quantité de sels, et spécialement

(1) OTTO M. et NEUMANN R. O., *Zeitschr. f. Hyg. u. Inf.*, Bd. LI.

(2) CARROL J. Cité par BRIGIDA P., *Etiologia e patologia della febbre gialla*, Napoli, 1908.

(3) FRANCIS E. Cité par KOLLE W. et VON WASSERMANN A., *Handbuch der path. Mikroorg.*, Jena, 1913.

de chlorure de sodium, contenus dans l'eau où ils séjournent pendant ce stade de développement.

On ne possède des expériences que sur la résistance des larves, et, à ce sujet, les opinions sont en désaccord: Marchoux, Salimbeni et Simond (déjà cités) ont vu que les larves de *Stegomyia calopus* vivent et continuent à évoluer même dans le mélange de deux parties d'eau douce et d'une partie d'eau de mer, dans un mélange qui contient, par conséquent, 1,2 % de sels, environ, et 0,9 % de chlorure de sodium en solution, tandis qu'elles meurent si la quantité d'eau de mer — et par conséquent de sels — dans le mélange, est plus grande. Scott Macfie (1) a vu, au contraire, que la proportion la plus élevée de chlorure de sodium, dissous dans l'eau, compatible avec la vie des larves de *Stegomyia calopus*, est de 0,032 %.

J'ai fait mes expériences en me servant d'un mélange d'eau distillée et d'eau de mer, dont je déterminais chaque fois le résidu sec et le quantitatif de chlorures.

J'ai pu voir ainsi:

1° que les œufs de *Stegomyia calopus* n'éclosent jamais sur de l'eau de mer pure, et qu'ils ne sont pas susceptibles d'éclore si, au bout d'un certain temps, même court, ils sont transportés sur l'eau douce; dans un mélange d'eau distillée et d'eau de mer, ils éclosent, tant que la quantité de sels contenue dans le mélange ne dépasse pas 0,917-1,227 % et celle des chlorures environ 0,83 %;

2° que les larves, dans l'eau de mer pure, meurent immédiatement, ou en très peu de temps; dans un mélange d'eau de mer et d'eau distillée, elles vivent et évoluent si la quantité de sels que contient le mélange, au moment où on y plonge les larves, est, au *maximum*, de 0,917-1,227 % et celle des chlorures d'environ 0,83 %.

Cette résistance peut cependant devenir ensuite plus grande: en effet, si l'on met le récipient contenant le mélange et les larves dans des conditions capables de faciliter l'évaporation de ce mélange, ou bien si l'on ajoute, à des intervalles de quelques jours, de l'eau de mer, les larves ne meurent pas et leur évolution n'est pas troublée, alors même que le contenu de sels est de 2,05 %, dont 1,5 sont des chlorures.

(1) SCOTT MACFIE J. W., *Bull. of ent. Res.*, 1915.

CONCLUSION

De ce qui précède, je crois pouvoir tirer les conclusions suivantes:

1° le *Stegomyia calopus* est une espèce de moustique des pays chauds, laquelle, importée dans les pays tempérés, peut y vivre et s'y acclimater, parce qu'elle s'adapte à accomplir ses fonctions à des températures relativement basses et parce qu'elle s'y conserve d'une année à l'autre, habituellement à l'état de larve, occasionnellement à l'état d'œuf;

2° l'*habitat* de la *Stegomyia calopus* n'est pas nettement limité au territoire situé entre les deux parallèles 43° nord et 43° sud; ces parallèles ne représentent pas une limite absolue: elles sont, en effet, dépassées sur certains points, comme par exemple Livourne, Pise, Florence, Spezia, Savone, Gênes, pour l'Italie;

3° le fait observé par Mac Gregor (*loc. cit.*), à savoir: que les œufs de *Stegomyia calopus* sont doués d'une grande résistance à la dessiccation, et que cette résistance est consécutive à leur exposition suffisamment longue à une grande humidité, telle que celle qui est due au contact de l'eau, trouve une confirmation dans mes expériences;

4° les œufs de *Stegomyia calopus* éclosent et les larves évoluent même dans un mélange constitué de deux parties d'eau distillée et une partie d'eau de mer, mélange contenant de 0,917 à 1,227 % de sels, dont 0,83 sont des chlorures. Mes expériences confirment donc celles de Marchoux, Salimbeni et Simond;

5° les larves de *Stegomyia calopus* peuvent s'habituer à vivre et à évoluer même dans un mélange d'eau distillée et d'eau de mer contenant 2,05 % de sels, dont 1,5 sont des chlorures.

*Est-ce vraiment à Helmholtz qu'on doit attribuer
la théorie sur l'audition qui porte son nom ?*

Les précurseurs: Duverney (1683), Valsalva (1704).

Le créateur: Cotugno (1761)

par le Prof. G. GRADENIGO.

(Clinique Oto-rhino-laryngoiatrique de l'Université de Naples).

(RÉSUMÉ DE L'AUTEUR)

Dans les trois Notes (1) que je résume ici, je me suis proposé de revendiquer pour le génie italien l'hypothèse sur la fonction du limaçon dans l'audition. Cette hypothèse, exposée dès l'année 1683 par l'anatomiste français Duverney, bien qu'avec quelques inexactitudes, fut amplifiée par notre compatriote Valsalva, qui la mit en corrélation avec les fonctions présumées des canaux demi-circulaires et du vestibule en 1704, et enfin, en 1761, elle fut formulée par Domenico Cotugno d'une manière complète, de sorte que Helmholtz, un siècle plus tard, put la divulguer en la mettant au courant des progrès de l'acoustique et de la fine anatomie. C'est donc un devoir d'en revendiquer la priorité pour Cotugno, cela par respect pour la vérité historique et par un sentiment de justice envers nos grands anatomistes de la renaissance, qui, à tort, ont été trop souvent oubliés.

Il est superflu que j'expose ici, en détail, en quoi consiste cette théorie ou hypothèse sur l'audition: je rappellerai seulement qu'elle

(1) R. Accademia di Medicina di Torino, 24 novembre 1916, 16 marzo 1917, 12 luglio 1918. — Pour les indications bibliographiques, voir les communications dans le *Giornale della R. Accademia*, 1919.

suppose que les vibrations sonores de l'air, recueillies par la membrane tympanique, sont transmises par celle-ci, principalement à travers la chaîne des osselets tympaniques, au liquide endolabyrinthique et amenées par celui-ci à impressionner les cellules acoustiques et les extrémités labyrinthiques du nerf cochléaire, de manière que, à chaque son, corresponde la stimulation d'un groupe déterminé de cellules acoustiques et de fibres nerveuses. Celles-ci seraient distribuées le long de l'échelle moyenne du limaçon, présentant une analogie avec le clavier d'un piano, de sorte que les sons plus bas seraient entendus dans la circonvolution la plus voisine du sommet, et les plus aigus à la base du limaçon. Chaque cellule acoustique constituerait donc une espèce de résonateur pour un ton déterminé, non strictement dans le sens physique, mais dans un sens biologique encore mal défini. C'est pourquoi la théorie est appelée théorie de la résonance ou du piano.

Cette théorie, bien qu'elle soit encore combattue par quelques physiologistes, à pour elle aujourd'hui, on peut dire, la grande majorité des suffrages. Et, véritablement, quand on examine, au point de vue de la physique, de la physiologie et de la clinique, les modalités si variées et si complexes que peut offrir l'acte de l'audition, on reconnaît, comme, récemment, l'a démontré aussi Stefanini, que toutes ces modalités trouvent une explication satisfaisante dans l'hypothèse de la résonance, et que toutes, absolument toutes les objections formulées jusqu'ici à l'encontre peuvent être victorieusement réfutées; de sorte qu'on peut dire que la théorie a résisté à toutes les épreuves.

On doit reconnaître que le livre de Helmholtz — dans lequel l'hypothèse de la résonance est étudiée dans ses plus minutieuses particularités et exposée avec une grande clarté et une précision mathématique — est véritablement admirable; mais on ne doit point oublier que Helmholtz a surtout codifié, expliqué mathématiquement et mécaniquement, et réduit en corps de doctrine les faits que des musiciens éminents, des physiciens illustres et des anatomistes insignes avaient découverts bien avant lui. On doit même lui reprocher de ne pas avoir indiqué, comme dans le cas de Cotugno, ou de n'avoir indiqué que d'une manière insuffisante la part qui revenait à ses prédécesseurs dans ces découvertes scientifiques: au fond, son explication de la parenté des sons est, comme le fait observer Bouasse, celle de Rameau; sa théorie sur le phénomène de la résonance est celle de Sauveur; et nous verrons que la doctrine fondamentale sur l'audition est celle de Cotugno.

S'il est juste que celui qui, par ses travaux, divulgue efficace-

ment une hypothèse ou une doctrine, voie son nom attaché à cette hypothèse ou à cette doctrine, il n'est ni moins juste, ni moins logique que le nom de celui qui, le premier, l'a formulée d'une manière correcte et complète, y reste, lui aussi, indissolublement lié; c'est pourquoi, à l'avenir, on devra toujours parler de la théorie Cotugno-Helmholtz.

D'ailleurs, l'histoire de chaque découverte, dans le champ du *scibile*, laisse reconnaître des précurseurs qui l'ont plus ou moins exactement entrevue; c'est ce qui est arrivé également pour la théorie de l'audition. C'est justice que, dans notre revendication en faveur de Cotugno (1761), nous tenions compte spécialement de deux de ces précurseurs: le français Duverney (1683) et l'italien Valsalva (1704), comme c'est un devoir aussi de ne point oublier Caldani (1786), presque contemporain de Cotugno, lequel rectifia dans un détail important la théorie formulée par ce dernier.

Duverney.

Guichard Joseph Duverney (1648-1730) naquit le 5 août 1648; son père était médecin à Feurs-en-Forêt, petite ville sur la rive droite de la Loire. Il étudia la médecine à Avignon et, à 19 ans, il se rendit à Paris, où il se fit remarquer par une série de brillantes conférences sur l'anatomie, particulièrement sur l'anatomie du cerveau, tenues par lui chez Pierre Denis, médecin de Louis XIV. Il entra en 1666 à l'Académie, fondée depuis peu, et bientôt après il eut l'honneur d'être choisi pour enseigner l'anatomie au jeune Dauphin. En 1679, il fut nommé Professeur d'Anatomie au Jardin Royal. Il s'occupa d'une manière spéciale de la dissection des poissons et fit des études sur l'oreille des carpes. Il mourut à 82 ans, en 1730.

Le *Traité sur l'organe de l'ouïe*, qui le rendit célèbre, fut publié alors qu'il était encore jeune. Il est curieux que, dans sa longue vie, il n'ait plus publié aucun autre ouvrage, bien qu'il se soit toujours occupé d'études anatomiques, sans négliger celles de l'oreille. Le *Traité* parut pour la première fois en français durant l'année 1683 à Paris; et bientôt après, en 1684, suivit la traduction latine à Nuremberg. D'autres éditions furent faites plus tard, à Leyde (1731), à Berlin (1732), à Paris (1761), etc.

Le *Traité* est intitulé: *Tractatus de organo auditus, continens structuram, usum et morbos omnium auris partium*. Il se compose d'une Préface et de trois Parties, précédées d'un sommaire: la première traite de la structure (ou anatomie) de l'organe de

l'ouïe; la seconde décrit l'emploi des parties (ou physiologie); la troisième traite des maladies (ou pathologie) de l'oreille. Seize Planches, accompagnées d'explications, illustrent le texte. Dans le Traité, la première et la seconde partie sont spécialement dignes d'intérêt; la troisième, qui regarde la pathologie, a une importance beaucoup moindre, bien qu'elle contienne quelques judicieuses observations.

Les temps étaient mûrs, alors, pour qu'un anatomiste se sentît tenté de formuler une hypothèse touchant le mode suivant lequel s'accomplit l'audition. Dans l'admirable floraison des études anatomiques en Italie, au XVI^e siècle, la connaissance de la structure de l'oreille avait été, on peut dire, complétée dans ses parties essentielles: Ingrassias (1546) et d'autres anatomistes italiens presque contemporains avaient découvert le troisième osselet, l'étrier; Fallope (1561) avait fait connaître le parcours endotympanique du nerf facial; Eustache (1563) avait donné l'exacte description de la trompe qui porte son nom. Il est vrai que la disposition du labyrinthe membraneux était encore mal connue, et l'on croyait toujours à l'existence, dans les espaces labyrinthiques, d'air au lieu d'un liquide: *aer implantatus* ou *ingenitus*; Duverney crut pouvoir tirer, comme il l'écrivit lui-même, de la structure des parties de l'oreille, des inductions qui lui auraient permis d'expliquer le mode suivant lequel s'accomplit la perception des sons. Il importe aussi de remarquer que, dans cette tentative, il a été encouragé et guidé par les conseils autorisés d'un physicien de grande valeur, le célèbre Mariotte, celui-là même qui laissa d'importants ouvrages de physique et qui, dans le champ de la biologie, a lié son nom à la tache de la rétine appelée aussi *punctum coecum*.

Le pavillon et le conduit auditif externe recueillent et renforcent les sons; la membrane tympanique recueille les sons de l'air et les transmet aux parties plus profondes de l'oreille, mais elle n'est pas strictement nécessaire à l'ouïe. Les muscles qui s'insèrent au marteau modifient la tension de la membrane (Duverney admet, avec ses contemporains, le muscle externe du marteau, qui, on le sait aujourd'hui, est un ligament) et la disposent à mieux recueillir les diverses qualités des sons; cette accommodation ne semble pas dépendre de la volonté du sujet, mais elle est interprétée par l'A. comme un acte réflexe, ainsi que nous dirions dans le concept moderne. Ici nous trouvons, déjà ébauchée, la théorie de l'accommodation tympanique, telle qu'elle est admise aujourd'hui.

Mais la transmission des sons au labyrinthe a-t-elle lieu à travers

l'air de la caisse tympanique, ou bien se fait-elle à travers la chaîne des osselets? Voilà le problème que, dès ce temps, s'était posé l'A., et qu'il a résolu avec une grande perspicacité. On peut croire, dit-il, que l'air contenu dans la caisse tympanique contribue seulement en minime partie à transmettre les sons aux organes profonds. Au contraire il est très vraisemblable que les vibrations de la membrane se transmettent avec plus d'intensité à travers la chaîne; et, à l'appui de cette opinion, il rapporte une expérience très simple, probablement suggérée par Mariotte: Si l'on place deux luths, accordés l'un avec l'autre, sur la même table, il est nécessaire, pour que les vibrations d'une corde de l'un des instruments se transmettent à la corde correspondante de l'autre, que la corde vibrante fasse d'abord vibrer le bois auquel elle est unie; ce bois transmet les vibrations à la table, laquelle les transmet au bois du second instrument, et enfin le bois du second instrument les transmet à la corde unie à celui-ci. Cela est si vrai, ajoute l'A., que, si l'un des luths est soulevé de la table, alors même qu'il est maintenu tout près de l'autre, en l'air, le phénomène ne se produit pas.

Le muscle stapédien distend plus ou moins le ligament qui unit la base de l'étrier au contour de la fenêtre ovale.

De même, l'idée que Duverney s'était faite de la fonction de la trompe est très claire et correspond aux vues actuelles. Les pavillons tubaires saillent dans le rhino-pharynx de manière à intercepter l'air d'inspiration et à le diriger vers l'oreille moyenne: c'est là la principale fonction de la trompe.

Quant aux fonctions du labyrinthe, nous devons nous reporter, pour les comprendre, aux connaissances anatomiques que l'on possédait du temps de l'auteur.

Il retenait que, dans le limaçon, la lame spirale osseuse se continuait vers l'extérieur au moyen d'une simple membrane qui s'insérait à la paroi externe de la cavité; cette lame membraneuse simple représentait donc pour lui ce que, aujourd'hui, nous appelons l'échelle moyenne cochléaire. Duverney n'avait point laissé échapper à son observation que la position de cette lame spirale était exceptionnellement favorable pour lui permettre de vibrer, placée comme elle l'était entre deux cavités ou rampes: la *tympanique*, en communication directe avec la fenêtre ronde, laquelle pouvait par conséquent accueillir les vibrations de l'air de la cavité tympanique; la *vestibulaire*, placée en communication directe avec la fenêtre ovale et avec la base de l'étrier, laquelle pouvait par conséquent accueillir les vibrations transmises par la chaîne

des osselets. Il croyait, par erreur, que cette cloison spirale séparait l'une de l'autre, dans toute leur extension, les deux rampes, tympanique et vestibulaire. Duverney avait vu, en outre, les filaments du nerf cochléaire, qui, en passant à travers la série des trous du modiole, se distribuent le long de toute la lame spirale. Étant donnée la forme de la lame, large à la base et étroite au sommet du limaçon, il admit que la lame accueille les différentes vibrations sonores et peut par conséquent s'accorder avec les divers caractères des sons: "Figura laminae hujus spiralis argumentum quoque
 "est validum, ad probanda ea quae dixi: cum enim circa basim
 "duos circulos et dimidium conficiat, diversos aeris tremores pluribus suis partibus excipit; ... Ramus notabilis portionis mollis
 "nervi auditorii, ubi ad basim cochleae pervenit, in complures
 "ramusculos seu filamenta dividitur quae transeunt per meatos
 "istos parvos, quibus basis dicta pervia est, et in diversis laminae
 "hujus spiralis gyris absorbentur. Denique et lamina haec non
 "tantum diversos omnes aeris tremores excipit, sed et structura
 "ejus docet respondere eam posse diversis eorundem characteribus.
 "Cum enim latior sit ad initium primi gyri sui, quam ad finem
 "ultimi, ubi in acuminatam desinit figuram, adeoque ceterae ejus
 "partes ratione latitudinis paulatim diminuantur, dici potest, partes
 "ejus latiores moveri posse immotis ceteris; adeoque tremere
 "tantum lentius, quod gravibus tonis convenit: e contrario, cum
 "partes ejusdem angustiores impellentur, quorum tremores citiores
 "sunt, atque ita tonis acutis respondent, perinde ut fieri solet in
 "chalybe in spiram contorto, cuius partes latiores tardius tremunt,
 "et tonis gravibus respondent; partes vero minus latae, et frequentius et velocius, adeoque cum tonis acutis conveniunt: ita
 "tandem, secundum diversos laminae spiralis motus, spiritus nervi,
 "in substantiam ejus divisi, diversas recipiunt impressiones. quae
 "cerebro varias tonorum figuras repraesentant „.

Telle est, dans ses lignes essentielles, la théorie de la résonance. A deux points de vue seulement la théorie exposée par Duverney est erronée, à cause de l'imperfection des connaissances anatomiques; c'est-à-dire dans la supposition que les vibrations sonores, dans les espaces labyrinthiques, étaient transmises au moyen de l'air, au lieu de l'être au moyen d'un liquide. et dans la supposition que les tons bas étaient entendus dans les circonvolutions basales du limaçon et les tons aigus dans les circonvolutions apicales, justement le contraire de ce qu'on admet aujourd'hui. Très imparfaite, au contraire, est la théorie de notre auteur relativement aux fonctions du vestibule et des canaux demi-circulaires:

Duverney connaissait le vestibule osseux, mais il ignorait la disposition des parties membraneuses, et l'on se demande même s'il ne regardait point les canaux demi-circulaires membraneux comme de simples ramifications vasculaires.

Il prend occasion des diverses dimensions des ouvertures des canaux demi-circulaires pour les regarder comme aptes à vibrer, à l'instar de la lame spirale, pour des tons de différente hauteur.

Valsalva.

Antoine Marie Valsalva (1666-1723), illustre anatomiste de Bologne, qui florissait vers l'an 1700 et qui consacra les années les plus actives de son existence à des recherches anatomiques et cliniques sur l'organe de l'ouïe, doit être considéré, à l'égal de Duverney, comme un précurseur de Cotugno, relativement à la théorie de l'audition. En effet, s'il ne parvint pas à rectifier les suppositions erronées de Duverney, il illustra efficacement de nouveaux détails anatomiques très importants pour la fonction de l'appareil de transmission des sons, il descrivit subtilement la structure du labyrinthe et chercha à appliquer la théorie de la résonance, non seulement au limaçon, mais aussi aux canaux demi-circulaires.

Sur Valsalva et sur son œuvre, nous possédons de nombreuses données, grâce à la piété quasi filiale de Jean Baptiste Morgagni, son disciple affectionné, l'insigne Professeur de l'Archigymnase de Padoue, lequel, non seulement nous raconta les particularités de sa vie, mais donna ses soins à la publication d'une nouvelle édition du Traité sur l'oreille et d'autres œuvres de moindre importance, et fit suivre le tout d'un utile commentaire formant une série de huit lettres.

Antoine Marie Valsalva naquit le 15 février 1666 à Imola, dans la province de Bologne. A l'Université de cette ville, il eut comme maître, dans ses études anatomiques, Marcel Malpighi. Il fut nommé Docteur en Médecine et en Philosophie *magna cum laude* en l'année 1687, à 21 ans, et, cette même année, il donna une preuve de son habileté singulière, en extirpant, dans un but d'étude, un rein à un chien, sans que l'animal en mourût. Il s'appliqua avec une telle assiduité à la dissection des cadavres que sa santé s'en ressentit gravement, au point de justifier alors, auprès de ses amis, la crainte qu'il ne devînt phthisique.

Il ne fut pas seulement un anatomiste illustre, mais aussi un médecin et un chirurgien très habile et très recherché. Il apporta

dans le champ pratique d'importantes innovations, pratiqua la ligature des artères, fit des cures appropriées pour certaines formes de surdité, inventa des instruments chirurgicaux pratiques et simples. Il s'occupa d'une manière spéciale des causes de l'apoplexie — maladie qui devait, plus tard, l'entraîner lui-même dans la tombe — et il démontra que les lésions se rencontrent dans la moitié du cerveau opposée au côté où se manifeste la paralysie. Il acquit en peu de temps une grande renommée; de hauts emplois lui furent confiés par ses concitoyens; la courte préface qu'il plaça en tête du fameux *Traité de aure humana* constitue le plus haut éloge des Sénateurs de Bologne, qui avaient fait construire pour lui et lui avaient assigné les édifices les mieux adaptés pour ses études. Dans ses dernières années, il était devenu obèse et valétudinaire; Morgagni rapporte que, s'étant trouvé avec lui, dans une consultation, en 1721, il avait observé avec douleur un léger embarras de la parole et une somnolence morbeuse; et, de fait, deux ans après, en 1723, un soir, après son souper, Valsalva fut frappé d'apoplexie et mourut la nuit même, à l'âge de 57 ans.

Le *Traité de aure humana*, son œuvre principale, fut publié, pour la première fois, à Bologne, en 1704, chez Costantino Pisario.

D'autres éditions suivirent: en 1707 à Utrecht; en 1716 à Genève; l'édition publiée par les soins de Morgagni parut à Venise en 1740, avec les caractères de Francesco Pitteri.

Le *Traité* est précédé d'une dédicace aux Sénateurs de Bologne et d'une courte Préface; il est enrichi de dix planches avec de nombreuses figures. Dans la préparation de ces planches, Valsalva n'épargna ni la dépense, ni le travail. L'ouvrage lui coûta 16 années de fatigue, et il dit lui-même que, pour l'accomplir, il dut ouvrir tant d'oreilles de cadavres, que, s'il en avait indiqué le nombre, cela aurait pu sembler plutôt une vanterie que l'expression de la vérité. Et Morgagni nous dit que le nombre des oreilles étudiées par lui fut de plus de mille. Valsalva parle sans fausse modestie de la valeur et des mérites de son *Traité*. Il n'existe presque aucune partie de l'oreille dans laquelle il n'ait, ou découvert, ou ajouté, ou au moins illustré quelque détail; en outre il a pris les mesures exactes des dimensions de presque toutes les principales parties de l'oreille et il en a établi la moyenne.

Le *Traité* comprend deux parties: la première contient la description de l'oreille (anatomie) et se divise en trois chapitres, qui traitent de l'oreille externe, de l'oreille moyenne et de l'oreille interne; la seconde traite de l'emploi de l'oreille (physiologie) et se divise également en trois chapitres, concernant les fonctions

de l'oreille externe, de l'oreille moyenne et du labyrinthe. Valsalva est le premier qui ait établi ces trois divisions. Le texte est écrit dans un latin élégant et concis, avec une admirable précision de termes. Contrairement à Duverney, Valsalva ne traite pas de la pathologie de l'oreille dans une partie spéciale; mais, bien qu'elles ne soient pas recueillies à part, les contributions qu'il apporte à la pathologie de l'organe sont cependant très importantes; on peut même dire, sans exagération, que Valsalva fut vraiment le créateur de la pathologie de l'oreille, sur la base de l'anatomie et de la clinique, et il est regrettable que l'otologie moderne affecte presque d'ignorer Valsalva.

Il est à croire qu'aucun détail de la fine anatomie de l'oreille, qui pouvait être observé avec les méthodes de recherche dont on disposait alors, n'a échappé à Valsalva. Que l'on pense au patient et minutieux travail que dût lui coûter l'étude de la disposition des canaux demi-circulaires! Dans l'étude de l'anatomie, il laisse voir qu'il se préoccupe toujours de la fonction; c'est pourquoi il est probable qu'il prit conseil d'un illustre Professeur de mathématiques de l'Athénée de Bologne, Geminiano Rondello, dont il mentionne aussi le nom.

Valsalva décrit dans toutes ses particularités, avec une exactitude merveilleuse, la disposition de la membrane tympanique et des osselets, et, en confirmant et en amplifiant les vues de Duverney, il arrive à formuler la doctrine de la transmission du son à travers l'appareil tympanique exactement comme elle fut exposée beaucoup plus tard par Helmholtz. Il ne sait pas, il est vrai, s'affranchir de l'ancienne tradition qui admet trois muscles du marteau, au lieu du muscle unique maintenant accepté, mais il rend un irrésistible hommage à la vérité en n'insistant pas sur l'existence des deux autres muscles: " si aliquis duos illos musculos " negare pergat, videat saltem ne in descriptis locis omnino neget, " duo illa Corpora reperiri; sive ligamenta, sive fibras carneas, " sive quid aliud appellare maluerit „.

Un fait très important, reconnu par lui, et sur lequel il insiste avec raison, parce qu'il sert à établir la direction des mouvements de l'étrier, c'est que la membrane qui unit la base de l'étrier au contour de la fenêtre ovale a une plus grande épaisseur et une moindre largeur en arrière qu'en avant, de sorte que l'action du muscle stapédien tend à faire mouvoir, à la manière d'un soufflet, comme autour d'un pivot, la partie antérieure de la base de l'osselet, comme plus mobile, autour de la partie postérieure, plus fixe; et, plus tard, Cotugno, à tort, a cru le contraire. Comme confirmation

de ce qu'expose Valsalva, un auteur allemand. Eysell, trouva, beaucoup plus tard, que la largeur de la membrane en question est, antérieurement, de 100 micromillimètres et, postérieurement, de 15 seulement; que l'épaisseur, antérieurement, est de 250 micromillimètres, tandis que, postérieurement, elle est de 500. ce qui confirme les données de Valsalva. Et cependant un anatomiste de grande valeur, Schwalbe, en mentionnant cette disposition, indique, entre parenthèses, le nom de Helmholtz, au lieu de celui de Valsalva, comme c'eût été son devoir.

Valsalva donne une description très précise du labyrinthe osseux, il décrit le premier les canaux demi-circulaires membraneux en forme de zones ou *cordelline*, tandis qu'il n'arrive pas à voir s'il s'agit de tubes creux; il en rappelle la position non constante par rapport à la lumière du canal osseux chez l'homme; il s'attarde à indiquer la manière de les préparer, il les interprète comme des prolongements des membranes du vestibule. Et. quant au limaçon, il décrit la portion spirale *foraminulenta*, il entrevoit, le premier, l'échelle cochléaire dans l'épaisseur de la lame basilaire membraneuse, qui n'avait pas été vue par Duverney et ne fut plus vue ensuite, pas même par Cotugno.

Valsalva a décrit le liquide labyrinthique: " Scire juvat, Labyrinthum humore quodam aqueo, et hoc copioso, intus madefactum reperiri, unde contentae Membranae humescunt; de quo nulli fecere mentionem „.

Malgré la présence de liquide dans les espaces labyrinthiques. Valsalva suppose que, à côté du liquide, il existe, suivant la tradition, de l'air, qui transmettrait les vibrations sonores. Il admet quatre zones sonores, susceptibles d'être impressionnées par les sons, suivant le principe de la résonance, à savoir: la zone du limaçon et les trois zones des canaux demi-circulaires. La zone du limaçon, la plus longue, recourbée et étroite, graduellement variable comme largeur, est, suivant Valsalva, la plus apte à être stimulée par les sons. Les zones des canaux, elles aussi, différentes entre elles comme longueur et comme largeur, sont aptes à recevoir les différentes qualités des sons: il les a mesurées exactement et représentées dans des planches spéciales, et les longueurs des canaux osseux sont exprimées en onces bolonaises. Détail intéressant: la longueur de la ligne qui représente l'once bolonaise mesure encore aujourd'hui, sur la planche du traité, 31, 8 mm., mesure exacte de cette once, ce qui prouve la bonne qualité du papier et de l'encre employés, il y a deux siècles, par l'imprimeur vénitien!

La membrane de la fenêtre ronde a pour office de céder aux

impulsions sonores trop énergiques qui peuvent atteindre la zone cochléaire.

Valsalva traite aussi d'une question qui, jusqu'à présent, a trop peu attiré l'attention des physiologistes. Puisque la diverse tonalité des sons est perçue suivant la longueur et la largeur des diverses zones sonores, on voit avec évidence la raison pour laquelle le labyrinthe et les diverses parties de l'oreille ont, en général, la même grandeur, aussi bien chez le petit enfant que chez l'adulte. Si les dimensions des zones n'étaient pas les mêmes à tous les âges, l'homme enfant entendrait d'autres sons que l'homme adulte, et il ne pourrait s'habituer aux idées qu'il doit acquérir.

Cotugno.

Nous avons vu que la doctrine formulée par Duverney et par Valsalva supposait toujours que la transmission des sons, dans les espaces labyrinthiques, avait lieu par le moyen de l'*aer ingenuitus*, au lieu de s'effectuer au moyen du liquide.

Cotugno exclut l'existence de l'air et admit que la propagation des sons dans le labyrinthe s'accomplissait au moyen d'un liquide. Il est juste cependant de rappeler que le liquide n'avait pas été vu pour la première fois par Cotugno: déjà Vieussens (1699), Valsalva (1704), comme nous l'avons dit, puis Cassebohm (1735) et Morgagni (1740) avaient reconnu la présence d'un liquide aqueux et de vapeurs dans le labyrinthe de l'homme et des animaux, mais ils avaient pensé que le liquide ne remplissait pas entièrement les espaces labyrinthiques et que, avec celui-ci, se trouvait l'*aer congenitus*.

On peut s'étonner que des hommes si éminents persistassent, malgré les faits personnellement observés, à prêter une foi aveugle à une très antique tradition; cela s'explique, cependant, par la circonstance, mentionnée expressément par Cotugno, que les Auteurs susdits avaient souvent examiné des temporaux secs, et plus encore, peut-être, par la raison que les physiciens retenaient, alors, que l'eau, de sa nature, était incompressible, et par conséquent inapte à transmettre le son. Comment aurait-on pu concilier la présence d'eau seulement dans le labyrinthe avec la propagation des sons dans celui-ci? La possibilité de la transmission des sons à travers l'eau ne fut généralement reconnue que dans la première moitié du XVIII^e siècle: on cite, à ce propos, les expériences d'un physiciens anglais, Hawksbee, en 1709, mais, déjà, en 1696, Verduc, dans son traité français *de l'usage des*

parties, reconnut nettement cette transmission. Plus tard, la propagation du son dans l'eau fut brillamment démontrée par Mollet (1742).

Dominique Cotugno était né le 29 janvier 1736 à *Ruvo di Puglia*. Sur sa vie et ses œuvres, nous possédons de nombreuses notices, parce qu'il sût acquérir une grande renommée comme anatomiste et comme clinicien. A 17 ans, il passa à Naples dans le grand Hôpital des Incurables; à 20 ans, il fut reçu Docteur en médecine à Salerne. Passionné pour la dissection des cadavres, il éprouva, à cette époque, un grave dépérissement organique, causé aussi par une nourriture insuffisante et le milieu malsain où il vivait. A 23 ans, il était nommé Professeur de chirurgie pour les élèves internes de l'Hôpital. En 1761, n'ayant pas encore atteint l'âge de 25 ans, Cotugno publiait son ouvrage le plus important: *De aquaeductibus auris humanae internae anatomica dissertatio*, dans lequel se trouve précisément son hypothèse sur l'audition. Il entreprit, en 1765, un voyage pour l'Italie, poussant jusqu'à Padoue et Venise; voyage dont il écrivit le journal: *Iter italicum patavinum*, qui n'a été publié que récemment par les soins de Messedaglia. De Cotugno, nous possédons de nombreuses lettres, dont beaucoup furent publiées par Bilancioni. En 1766, il fut nommé Professeur d'anatomie à Naples, après qu'il avait déjà refusé la même chaire, que Marie Thérèse lui avait offerte à l'Université de Pavie. En 1789, il accompagna, comme médecin de Chambre, la Cour de Naples dans un voyage en Autriche et en Hongrie.

Il mourut en 1822, à 85 ans, à la suite d'une attaque d'apoplexie.

La dissertation sur les aqueducs de l'oreille interne fut publiée en 1761 par la *Tipografia Simoniana* de Naples; puis d'autres éditions suivirent, parmi lesquelles une de 1775, Naples et Bologne. C'est un volume de 116 pages, avec deux planches hors texte; les figures, sauf une seule, qui est de la main de Cotugno, furent dessinées par Domenico Cirillo, autre lumière de l'École de Médecine de Naples. Cotugno décrit en détail le vestibule avec les deux fenêtres, le limaçon avec l'hélicotrème, il reconnaît que la lame basilaire du limaçon est plus large au sommet qu'à la base de l'organe. Dans le vestibule il entrevoit confusément l'utricule, mais il croit, à tort, que la cavité est divisée par une cloison en une cavité antérieure et une postérieure, et, se basant sur l'existence supposée de ce *septum*, il élabore une théorie sur une double circulation du liquide labyrinthique entre le vestibule et les canaux demi-circulaires. Caldani (1786) nia plus tard, avec raison, la possibilité de vrais courants de liquide dans le labyrinthe, et Scarpa

(1789), dans ses *Anatomicae disquisitiones de auditu et olfactu*, avec la démonstration du saccule et de l'utricule dans le vestibule, à la place du *septum*, enleva à cette hypothèse de Cotugno tout fondement anatomique. Cotugno exclut la présence d'air et affirma l'existence constante d'un liquide dans les espaces labyrinthiques, indiquant comme probable sa provenance des vaisseaux sanguins, et il découvrit les principales voies par lesquelles le liquide s'écoule du labyrinthe, c'est-à-dire les aqueducs du vestibule et du limaçon. C'est véritablement une chose admirable que la précision avec laquelle, bien qu'il recourût seulement à des méthodes de recherche macroscopique, Cotugno décrivit la disposition et les offices des deux aqueducs, en insistant surtout sur l'exposition de leurs divers modes de préparation anatomique. Certainement il ne put établir de distinction entre le liquide périlymphatique et le liquide endolymphatique, à cause de l'insuffisance des moyens d'investigation dont il disposait, mais il est injuste que cela lui ait été reproché par Boettcher, qui travailla, un siècle plus tard, exclusivement au moyen de coupes microscopiques en séries et qui laissa voir ensuite qu'il n'avait pas même lu l'ouvrage de Cotugno!

Quant à l'admirable hypothèse de Cotugno sur les fonctions du limaçon, elle restera à jamais immortelle:

" In zona cochleae series chordarum parallelarum tensarumque
 " cymbalo similis, sedes est, quae fila nervosa a spirali lamina
 " accepta et parallela continet, longitudinis variae. Harum ego
 " chordarum, minimam in zonae originem pono, prope orificium
 " scalae tympani ubi arctissima zona est, maximam vero versus
 " zonae hamulum. Quemadmodum ergo, edito sono aliquo, etiam
 " vocis humanae, observatur ex tot cymbali chordis unam tre-
 " mere, quae in eodem unisono cum sono dato est, ita in quovis
 " dato sono, intra cochleam, quae cymbalum nostrum est, propria
 " unisona respondens chorda datur, quae unisone contremiscens,
 " ejus soni animae distinctionem exhibet. In hoc fortassis ratio
 " posita est cur duorum circulorum cum dimidio longitudinem
 " cochlea non excedat, quasi in eo continere possit spatio, tantae
 " longitudinis zona, ut habeat possibiles omnes chordas tonis quos
 " audire possumus unisone respondentes. Septo vestibuli igitur
 " sonum percipimus, cochlea tonos discernimus „

Dans ces paroles se trouve contenue en entier la théorie de la résonance, ou du piano, suivant les concepts modernes: et la réponse de chacune des différentes cordes à chacun des différents tons; et la possibilité de l'analyse d'un son complexe; et l'extension de l'échelle tonale chez l'homme; et la localisation des tons bas

et des tons aigus, etc. Cotugno tient compte aussi de l'amortissement des vibrations, qui serait facilité par le liquide dans lequel sont plongées les extrémités nerveuses labyrinthiques: " Ut percussae chordae semel motae nec iterum moveantur, nisi nova accedat stapedis impulsio, chordae molles factae sunt et humore coercentur, in quo superfluous omnis chordae tremor emoritur ..

Également digne de mémoire est le concept de Cotugno sur les fonctions comparées du vestibule et du limaçon, bien qu'il parle, comme nous l'avons rapporté, du septum supposé; concept vers lequel les études les plus récentes nous ramènent: avec le vestibule, nous percevons le son; avec le limaçon nous distinguons les tons.

Les données fournies par Cotugno sur le liquide labyrinthique et sur les aqueducs, sa théorie sur le limaçon, ne furent pas bien accueillies par les anatomistes. Il se rendit immédiatement compte que, d'un côté, sa jeunesse, aux yeux de beaucoup, enlevait de la valeur à ses paroles, et que, d'autre part, la difficulté même de ses préparations anatomiques constituerait un obstacle à ce que d'autres parvinssent à les confirmer. Cotugno ne recula devant aucune fatigue pour répandre la connaissance des faits qu'il avait observés; non seulement il avait insisté, dans son livre, sur les méthodes à suivre pour faire les préparations, mais il avait envoyé les siennes aux savants les plus connus, parmi lesquels Giovanni Bianchi (*Janus Plancus*), à Rimini, et Caldani à Padoue. Il en avait écrit lui-même à Haller. Et, comme, malgré tout, Haller laissait voir qu'il n'avait pas compris exactement de quoi il s'agissait, et que Caldani se montrait tout d'abord sceptique, tandis que Morgagni, qui avait alors plus de 80 ans, n'était plus en état de se former une opinion personnelle, Cotugno n'hésita pas, comme nous l'avons vu, à entreprendre en 1765, quatre années après la publication de son livre, un voyage pour visiter les anatomistes, et plus spécialement Morgagni à Padoue. Grâce à l'ardeur de sa parole, il sut vaincre les oppositions, et il obtint que, peu de temps après, l'abbé Fontana, de Rovereto, démontrât publiquement les aqueducs à Florence; que Caldani parvint à les préparer de sa main; que Janus Plancus écrivit à Haller pour lui déclarer qu'il se portait garant de l'exactitude de la découverte. Un peu plus tard, en 1777, Merkel, de Strasbourg, confirmait, au moyen d'une série de recherches, dans toutes leurs particularités, les découvertes de Cotugno.

Mais ce fut un triomphe de courte durée: déjà Scarpa, dans son œuvre monumentale, en 1791, ne mentionne pas même les aqueducs,

tandis qu'il démolit par des arguments de fait le prétendu *septum* du vestibule; Comparetti n'en parle pas; les Académiciens de Bologne affirment que les faits observés par Cotugno ne sont pas constants, qu'il n'est facile de les rencontrer que dans des cas morbeux et que le liquide n'existe pas chez les animaux vivants. En 1805, Brugnone, dans un rapport à l'Académie des Sciences de Turin, affirme que rien n'existait de ce que Cotugno avait affirmé. Et, plus tard, les aqueducs n'eurent pas une meilleure fortune: les anatomistes ne parvinrent pas à les démontrer, ou considérèrent les canaux respectifs comme étant uniquement destinés au passage de petites veines ou de prolongements du périoste. Ainsi Hyrtl, Sappey, Schwalbe — pour ne pas parler des moindres — les nièrent, et Kölliker ne reconnut l'existence des aqueducs que quand Zuckerkandl les lui eut préparés à Vienne, en 1876, plus d'un siècle après Cotugno! Et cependant Boettcher, dès 1863, en s'appuyant sur des recherches microscopiques très attentives, avait confirmé sur tous les points les faits observés par Cotugno, comme le fit plus tard Rüdinger, en 1887.

Et sa théorie sur l'audition n'eut pas meilleure fortune. Scarpa n'en fait pas mention; il sembla même qu'elle fût tombée dans l'oubli, car Jean Müller, lui-aussi, la passe sous silence; Longet la combat; notre Lussana attribue une théorie analogue à Bréchet et Dugès sans nommer Cotugno!

Ainsi s'explique que, en 1862, presque exactement cent ans plus tard, Helmholtz ait pu proposer de nouveau, pour son propre compte, la doctrine de Cotugno, sans même faire, au véritable auteur de cette doctrine, l'honneur de le nommer!

Puisque l'horrible guerre qui vient de finir aura eu, du moins, pour juste conséquence de mieux mettre en lumière toutes les valeurs nationales, il est bon que les italiens, dans la solennité de l'heure présente, sachent — non point en recourant au vain éclat d'éloquents discours, mais en s'appuyant sur des faits incontestables — revendiquer hautement leur vaste patrimoine scientifique, souvent ignoré ou trop peu apprécié, non seulement à l'étranger, mais même dans notre patrie. La nouvelle Italie devra se montrer la sûre appréciatrice et la jalouse gardienne de toutes ses gloires passées.

Études pharmacologiques sur la lécithine

par le Prof. I. NOVI,

Directeur de l'Institut de Pharmacologie expérimentale de l'Université de Bologne.

(RÉSUMÉ DE L'AUTEUR)

1^{re} NOTE. — Déterminations quantitatives et qualitatives des lipoides cérébraux dans la narcose par le chloroforme (1).

Des recherches que j'ai fait exécuter dans mon Institut par le D^r E. Carati, chez des chiens soumis à la chloronarcose, ont démontré que les lipoides obtenus, par double extraction, du cerveau, c'est-à-dire au moyen de l'alcool, d'abord, puis avec de l'éther, diminuent environ de 2, pour 100 de cerveau, si la narcose a été poussée jusqu'à la mort, et un peu moins, si l'animal a été tué autrement durant le sommeil chloroformique.

Ces lipoides, injectés dans la circulation par les veines, ou bien introduits dans les carotides au moyen de la perfusion, déterminaient des phénomènes de dépression ou de coma, tandis que les lipoides extraits de chiens normaux produisaient des phénomènes d'excitation, ou des convulsions.

Il était donc naturel de penser que la chloronarcose produisait une modification sur la qualité ou dans le rapport quantitatif des différents lipoides cérébraux.

Les études de Stuber ont démontré une action antagoniste de la cholestérine et de la lécithine sur la phagocytose; ceux de Lawrow ont prouvé une influence protectrice de la lécithine contre l'action toxique du curare, de la strychnine, du véronal, de la morphine; j'ai donc cherché si, et dans quelle mesure, la quantité

(1) *Memorie R. Accad. Scienze, Bologna*, tom. 1^{er}, p. 245-302. 1914. — Bibliogr.

pour cent de lécithine et de cholestérine pouvait varier dans les conditions expérimentales citées plus haut.

Dans cette première série d'expériences, j'ai extrait, avec de l'éther seulement, les lipoides cérébraux de chiens normaux et de chiens chloroformisés, et, sachant que l'éther extrait presque uniquement, outre les graisses neutres, la cholestérine et la lécithine, j'ai cru opportun de mettre à profit le moyen déjà indiqué par Hoppe-Seyler, qui conseillait de déterminer la lécithine d'après le phosphore d'un extrait alcoolique ou éthéré.

J'ai fait l'essai sur le seul extrait éthéré, qui, avec une sûreté relativement plus grande, extrait, parmi les substances phosphorées, la seule lécithine, et je me suis servi de la méthode du phosphomolybdate ammonique pour déterminer l'anhydride phosphorique. L'extraction a été faite, de la substance cérébrale, avec les appareils de Soxhlet.

J'ai trouvé que, pour la seule extraction éthérée, les cerveaux chloroformisés présentent une diminution dans la quantité des lipoides pour cent, telle qu'elle avait été vue par Carati; mais, en procédant à la détermination de la lécithine, j'ai vu que, tandis qu'en conditions normales (en prenant comme type la constitution moléculaire donnée pour la lécithine par Thudichum et par Hoppe-Seyler) on a un contenu de 23, environ, de lécithine pour cent de lipoides, par l'action du chloroforme, la proportion de la lécithine augmente jusqu'au delà de 28 %; et, par conséquent, il y a une diminution dans le rapport de la cholestérine et des graisses.

Ce résultat pourrait peut-être s'interpréter comme étant l'indice d'une fixation de la lécithine prise des tissus qui en possèdent en plus grande abondance, tels que le foie, le rein, le sang, les muscles, fixation qui aurait une fonction protectrice telle quelle a été observée par Stuber dans ses expériences.

Mais une autre interprétation — plus vraisemblable, à mon avis, étant donnée la connaissance actuelle sur la fonction des lipoides dans les diverses formes de narcose pharmacologique — m'est suggérée par l'observation faite dans mon Laboratoire, relativement à la diversité de l'action biologique des lipoides, suivant qu'ils ont été pris d'un animal normal ou d'un animal chloroformisé. C'est-à-dire qu'il pourrait se faire, ou bien que les lipoides, dans ce cas, soient modifiés, ou bien que, dans les extraits, il passe des substances qui, en conditions normales, n'étaient pas attaquées par le solvant.

On sait que les hypnotiques et les narcotiques appartenant à des corps de la série grasse rendent les cellules nerveuses plus

sensibles à l'action d'autres narcotiques alcaloïdiens, tels que la morphine, comme s'ils préparaient les lipoides respectifs à fixer une plus grande quantité de l'alcaloïde; on sait qu'une narcose d'éther et de chloroforme réunis est plus active que celle qu'on obtient avec la même quantité de l'un ou de l'autre médicament.

Or, sachant que, sur le cerveau, outre la lécithine (comme échantillon de phosphatides non saturés), il se trouve des formes étudiées par Thudichum, par exemple celle qu'il désigne sous le nom de sphingomyéline, et appartenant aux phosphatides saturés et précisément aux diaminomonomosphatides, et que ce composé est ordinairement insoluble dans l'éther, je croirais possible que la chloronarcose pût rendre soluble en éther ce composé ou un autre analogue, et, en le faisant passer dans l'extrait éthéré, augmentât le contenu des lipoides en $P_2 O_5$.

Des expériences ultérieures démontreront laquelle des explications se rapproche le plus de la vérité; mais le résultat fondamental d'une augmentation de phosphore dans les lipoides de l'animal chloroformisé, coïncidant avec le changement d'action biologique de ces mêmes lipoides, a une importance qui ne peut échapper à personne.

CONCLUSIONS

Il est confirmé que, dans la chloronarcose, on a une diminution des lipoides cérébraux, et que l'injection de ceux-ci chez des animaux sains produit des phénomènes de dépression, de paralysie générale, de torpeur, tandis que les lipoides d'animaux sains donnent des faits d'excitation et même de spasmes et de convulsions.

Les lipoides cérébraux de chiens chloroformisés contiennent une plus grande abondance de phosphatides et moins de graisses et de cholestérine, comparativement aux lipoides de chiens normaux; et c'est à ces conditions qu'on peut attribuer, respectivement, le phénomène de la narcose et celui de la veille.

En effet, la lécithine injectée produit, comme les lipoides des animaux chloroformisés, mais en les exagérant, les mêmes effets que ces lipoides; la cholestérine pure reproduit également, en les exagérant davantage encore, les phénomènes causés par l'injection des lipoides normaux.

**II^e NOTE. — Rapports de la lécithine
avec la narcose chloroformique et avec la narcose éthérée (1).**

Dès 1883, Dubois avait démontré que des administrations d'alcool, par la bouche, rendaient plus rapide et plus profonde la narcose par le chloroforme; mais, autant que je sache, aucune application pratique de ce fait n'a été effectuée jusqu'à présent.

J'ai pu confirmer cette donnée expérimentale, et j'ai vu que la narcose chloroformique et la narcose éthérée sont beaucoup plus rapides, plus profondes et plus durables, et avec une quantité moins grande de médicament, si l'animal, et même l'homme — d'après ce que j'ai appris des chirurgiens E. Magni et V. Santonoceto — ont ingéré une certaine quantité d'alcool: environ 2 gr. par Kg., pour le chien; environ 50 cgr., pour l'homme.

Ce moyen ainsi que d'autres (alcaloïdes) sont toujours, plus ou moins, des substances toxiques, de sorte que j'ai porté mon attention sur une substance qui fait partie de la substance nerveuse, qui est mise à profit très fréquemment dans la thérapie du système nerveux, et que j'ai vue augmenter précisément dans la substance cérébrale, sous l'influence de la narcose chloroformique.

Je veux parler de la lécithine, que, dans mes expériences précédentes, j'ai vue augmentée, relativement et absolument, comparativement à la cholestérine et aux autres lipoides, qui, au contraire, diminuaient.

Des expériences ultérieures me démontrèrent que, tandis que la perfusion d'émulsion de cholestérine dans la circulation cérébrale produisait des phénomènes d'excitation et des convulsions générales, la perfusion d'émulsion de lécithine donnait lieu à un assoupissement plus ou moins profond; de sorte que l'importance de mon observation, dans le cas de narcose chloroformique, devenait d'autant plus appréciable.

M'appuyant sur ces précédents j'ai essayé la narcose chloroformique et la narcose éthérée chez des chiens qui avaient reçu, par voie parentérale, des quantités de lécithine oscillant entre 3 et 5 cgr. par Kg. d'animal.

J'ai trouvé que, quand la lécithine vient à peine d'être introduite sous la peau ou dans les veines, les narcoses ne présentent aucune

(1) *Memorie R. Accad. Scienze, Bologna*, tome II, p. 367-401, 1915.

différence avec la narcose normale, ou bien qu'elles peuvent même devenir plus légères et plus tardives; mais si l'on attend une demi-heure, une heure, ou même plus, après l'introduction de la lécithine pour procéder à la narcose, on observe que celle-ci a lieu dans une période de temps 2 fois moindre que celle qui était nécessaire en conditions normales et avec une dose inférieure d'anesthésique.

La diminution de la dose est très forte pour le chloroforme, la moitié à peine, ou même un tiers de la dose usuelle pouvant suffire; la diminution est, au contraire, peu notable pour l'éther.

L'importance de ces résultats concerne le fait que la lécithine, introduite par voie parentérale, exerce des actions bienfaisantes sur l'organisme en général: augmentation de la leucocytose et de la phagocytose, épargne de phosphore et d'azote, influences antidotiques diverses, qui ne concernent pas seulement le système nerveux, mais l'organisme tout entier, dans l'intimité du travail cellulaire.

Absence de tout effet nuisible possible, divers effets bienfaisants et, en outre, introduction moindre de chloroforme et d'éther, ce qui, par conséquent, diminue la probabilité des dommages que produit l'usage de ces hypno-anesthésiques, telles sont les raisons de la proposition que je formule à la suite du résultat de mes expériences.

CONCLUSIONS

1° L'alcool éthylique, à la dose de cm^3 1,50 environ par Kg. de chien, à la dose de 20-30 cm^3 chez les hommes adultes, accélère la narcose par le chloroforme et par l'éther et la rend possible avec des doses moindres.

2° Des administrations parentérales de lécithine par voie hypodermique et par voie endoveineuse, à la dose de 3 à 5 cgr. par Kg. de chien, faites au moins une demi-heure et au *maximum* 24 heures avant la narcose chloroformique ou éthérée, agissent dans le même sens que l'alcool; c'est-à-dire qu'elles accélèrent la narcose et rendent nécessaires des doses moindres de l'anesthésique.

3° L'accélération de la narcose et la diminution des doses d'anesthésique sont très sensibles, puisque le temps et la dose nécessaires pour produire la narcose peuvent se réduire à moins de la moitié.

4° En raison de l'influence exercée par des administrations pa-

rentérales de lécithine sur le système nerveux central, on propose l'usage de cette substance dans la cure préventive et dans la thérapie de l'infection tétanique.

III^e NOTE — Effets de l'eau distillée, circulant dans le sang,
sur les lipoides cérébraux (1).

L'eau distillée est regardée comme un poison de l'organisme — poison hémolytique pour les uns, poison protoplasmatique pour les autres —, lequel agit simplement par des influences physiques et chimiques, suivant les plus récents observateurs.

Dans mon laboratoire, de nombreuses expériences exécutées sur les lapins et les cobayes ont démontré que l'action toxique se produit seulement pour les doses plus élevées et aux dépens du système nerveux.

L'importance des lipoides pour la fonction normale du tissu nerveux n'a pas besoin d'être démontrée, et, ayant observé, dans d'autres de mes expériences, que les lipoides mêmes peuvent être exportés du cerveau à la suite d'introductions, dans la circulation, de solvants des lipoides eux-mêmes, tels que le chloroforme ou l'éther ou l'alcool, j'ai voulu voir si un solvant très partiel, comme l'eau distillée, pouvait modifier la qualité et la quantité des lipoides mêmes.

Si nous considérons seulement la cholestérine et les graisses neutres, d'une part, et la lécithine, de l'autre, nous voyons que les premiers sont absolument insolubles dans l'eau, tandis que la lécithine forme, avec l'eau, une solution colloïdale qui peut aussi être filtrée. On pouvait donc penser que l'eau distillée, en venant en contact avec les éléments cellulaires du cerveau, était capable d'emporter la lécithine, tout en laissant la cholestérine et les graisses neutres, et de diminuer ainsi la quantité totale des lipoides.

En réalité, les introductions d'eau distillée, au moyen de la perfusion, ont démontré que, chez les chiens, on obtient une diminution des lipoides en total, et jusqu'à 24 % de la valeur *maximum* rencontrée dans ces nouvelles expériences que je viens de faire. Les recherches exécutées il y a deux ans, au moyen d'inhalations chloroformiques, avaient démontré une diminution de 7 % sur la

(1) Résumé du mémoire lu le 22 avril 1917 à l'Académie des Sciences de l'Institut de Bologne (*Rendiconto delle Sessioni della R. Accad. delle Scienze dell'Istit. di Bologna*, anno 1916-17).

valeur *maximum* rencontrée; et la diminution ne portait pas sur les phosphatides, ni, par conséquent, sur la lécithine, à en juger d'après l'augmentation du contenu des lipoides en anhydride phosphorique.

Dans le cas présent, les introductions d'eau distillée inférieures à gr. 35 d'eau par kg. de chien ne donnèrent aucune modification appréciable dans la quantité des lipoides; on eut la diminution *maximum* pour une introduction qui s'éleva jusqu'à 124 gr. d'eau par kg. de chien.

Des déterminations exécutées sur le contenu d'eau, de phosphore et d'azote du cerveau donnèrent une augmentation d'eau de 2 %, de substance nerveuse, une diminution du phosphore et une relative augmentation de l'azote.

La diminution du phosphore peut trouver une interprétation dans l'exportation de phosphatides, et spécialement de lécithine; l'augmentation relative d'azote, dans la formation ou mise en liberté d'ammoniaque, par suite de l'altération profonde de l'échange.

Des expériences ultérieures, relatives à la composition des lipoides, mettront mieux en lumière les importants résultats ainsi obtenus.

IV^e NOTE. — La lécithine dans la prophylaxie et dans la cure de l'influenza (1).

Dans une épidémie d'influenza, qui s'était développée chez une vingtaine d'individus fréquentant l'Institut antirabique, j'eus l'occasion de recourir à des injections de lécithine, que j'emploie pour ralentir l'échange, accéléré par la cure antirabique, ce qui, parfois, exige une intervention thérapeutique. Ces injections, faites à des doses de 5-10-20 cm³ de lécithine, suivant l'âge de l'individu, arrêtent la fièvre et la forme d'influenza, excepté dans les cas où des formes de bronchite ou de broncho-pneumonie seraient déjà avancées. Des cas de formes avancées d'influenza guérissent plus rapidement avec des injections de lécithine répétées journellement. Je crois qu'on doit chercher l'explication du fait dans un phénomène d'immunisation, provoqué indirectement par la lécithine, comme kinase des éléments qui servent à la production d'antigènes, plutôt que comme véritable agent antitoxique.

(1) Communication faite à la *R. Accad. Scienze di Bologna*, le 15 déc. 1918.

*La névroglie bulbaire dans la paralysie progressive.
Sa signification dans les olives inférieures (1)*

par le Prof. E. ROSSI.

(Laboratoire du Manicome de Mombello, Province de Milan).

(RÉSUMÉ DE L'AUTEUR)

Les recherches de la névroglie bulbaire, spécialement de celle des olives inférieures, dans la paralysie progressive, ont été absolument négligées. Étant donnée l'importance du bulbe, à cause des nombreux centres fonctionnels qu'il contient, lesquels se montrent diversement lésés dans la paralysie progressive; étant donné aussi le désaccord des opinions, relativement à la fonction des olives bulbaires, organes qui, dans les cas de démence paralytique que j'ai examinés, présentent une importante prolifération névroglique, mes recherches me semblent présenter un assez grand intérêt, soit au point de vue de la structure intime de la névroglie, soit, et plus encore, à cause de l'importance que la névroglie acquiert dans la pathogénie de la paralysie progressive, sans oublier en outre l'influence directe et délétère qu'elle peut exercer sur les centres olivaires, dont la fonction reste encore à établir.

Les observations microscopiques sur la névroglie des olives bulbaires inférieures, faites spécialement avec les nouvelles méthodes de recherche de Cajal et Achúcarro, font défaut, et, relativement au bulbe, en général, Cajal lui-même, avec sa méthode de l'or au sublimé, n'est pas parvenu à obtenir des résultats évidents comme

(1) "*Trabajos del Laboratorio de Investigaciones Biológicas* „, publiés sous la direction de S. Ramón y Cajal, vol. XVI, n. 2, 1918, Madrid.

dans l'écorce cérébrale, dans la corne d'Ammon et dans d'autres centres nerveux.

Weigert, dans ses recherches sur la névroglie olivaire, avec sa méthode de coloration, n'a réussi que d'une manière incomplète, ses interprétations, avec cette méthode, s'étant montrées le plus souvent erronées. La présence de la névroglie pathologique acquiert, d'autre part, une importance spéciale dans les processus mentaux morbides, dans lesquels, jusqu'à présent, elle a été étudiée sans grands résultats.

Avec la méthode de l'or au sublimé de Cajal, Achúcarro et Gayarre ont fait des recherches dans l'écorce cérébrale d'individus affectés de démence paralytique et dans des cas de démence sénile. Les observations de ces auteurs acquièrent certainement de l'importance, à cause de la bonté et de la clarté des résultats, supérieurs à ceux d'observateurs qui se sont particulièrement occupés de l'anatomie pathologique de l'écorce du cerveau de paralytiques et de déments séniles; cependant leurs recherches sont circonscrites, tandis que, dans un processus morbide aussi important que l'est précisément celui de paralysie progressive, la recherche de la névroglie s'impose dans tous les organes du système nerveux central.

L'étude des altérations anatomiques de la névroglie devenait en quelque sorte difficile, à cause de l'ignorance dans laquelle on vivait relativement à la structure intime de ce tissu, ignorance intensifiée par la technique et par les conclusions de Weigert, suivant lequel, dans la névroglie, on observerait deux éléments tout à fait distincts, qui contracteraient entre eux de simples rapports de contiguïté. Les recherches de Golgi et de Cajal ont remis les observations sur la bonne voie, et, dans d'autres travaux, j'ai démontré amplement que les fibrilles névrogliques ne sont pas autre chose que les prolongements mêmes des éléments cellulaires de la névroglie, d'où ils dérivent et dont ils constituent la formation. Dans la paralysie progressive, la fréquence de la prolifération névroglique dans les organes centraux du système nerveux en constitue la règle; ce qui justifie aujourd'hui encore le concept de Rokitansky, lequel, dès 1850 (*in Lehrbuch des pathologischen Anatom.*), fut le premier à admettre, dans l'écorce cérébrale des déments paralytiques, des lésions primitives interstitielles, avec dégénérescence consécutive des cellules nerveuses, *tandis que nous reconnaissons, aujourd'hui, avec plus de raison, la prolifération interstitielle primitive dans tous les organes centraux du système nerveux, c'est-à-dire encéphaliques et médullaires, avec une prédominance particulière et variée dans les divers organes.*

Pour mes recherches, j'ai mis à profit les précieuses méthodes de Cajal et d'Achúcarro, que j'ai modifiées en partie, et en voici les résultats: Dans des coupes pratiquées dans le bulbe, en correspondance du croisement des voies de sens, nous observons, à l'examen, un développement notable de la névroglie, avec une intensité variant sur les divers points de la coupe microscopique. En correspondance du canal central et au-dessous de l'épendyme, les fibres de la névroglie se montrent très nombreuses, traversées par de multiples sections vasculaires. Nous observons aussi des foyers hémorragiques aux bords desquels le développement fibreux de la névroglie est absolument abondant. Les noyaux des faisceaux de Goll et de Burdach sont réduits de volume et les cellules nerveuses qui les constituent sont dégénérées et entourées d'un halo périphérique bien manifeste, dans lequel, en différent sens, s'entrecroisent les fibrilles névrogliales, sans pénétrer aucunement dans le protoplasma des éléments nerveux. Les noyaux névrogliaux sont augmentés en nombre, aussi bien au-dessous de l'épendyme que dans les zones des faisceaux de Goll et de Burdach. En avant du noyau du faisceau de Burdach, la substance gélatineuse de Roland — recouverte, à l'extérieur, par la racine descendante du trijumeau et par les fibres obliques du faisceau médullo-cérébelleux dorsal — est parsemée de fibres minces de névroglie et de corps névrogliaux fibreux, tissu qui augmente à mesure que nous avançons vers la tête de la zone des cornes antérieures médullaires, où, au milieu de nombreux vaisseaux sanguins et de plaques hémorragiques de date récente, on constate une disparition des éléments nerveux proprement dits et une augmentation de la névroglie.

Dans les zones des noyaux d'origine de l'hypoglosse et de l'accessoire de Willis, nous rencontrons, en même temps qu'un notable développement, une augmentation et une turgescence des capillaires, des petites artères et des veines, çà et là de petits épanchements de sang et un grand nombre d'astrocytes dont on voit partir de longs et de courts prolongements fibreux, s'entrecroisant diversement entre eux, de manière à former un entortillement inextricable. Les cellules des noyaux de l'hypoglosse et du nerf accessoire de Willis sont atteintes par un processus dégénératif; un grand nombre de ces cellules disparaissent sans laisser de trace visible; dans d'autres, nous observons un notable rapetissement de tout le corps et des traces des prolongements; et, enfin, dans les éléments le plus atteints par le processus de dégénérescence, on constate une atrophie avancée des corps cellulaires, un

arrondissement de ces corps et perte complète des prolongements. Dans le croisement du lemnisque et dans les voies cortico-spinales, motrices et pyramidales, il ne nous est pas possible d'observer des entrecroisements de névroglie; nous voyons des fibrilles névrogliales, dont quelques-unes de gros calibre et tortueuses, situées en direction parallèle aux faisceaux des fibres sensibles du ruban de Reil.

Dans des coupes faites en correspondance des olives inférieures, même dans le croisement du raphé et latéralement à celui-ci, nous pouvons observer des fibres et des corps cellulaires fibreux névrogliaux disposés le long des fibres arciformes internes.

Dans les coupes passant à la moitié environ des olives inférieures, le canal central, largement ouvert, est transformé en IV^e ventricule. Dans ces coupes, le fait qui nous frappe immédiatement, c'est l'existence d'un grand nombre de vaisseaux sanguins diversement épars, soit dans l'épendyme ventriculaire, soit en correspondance des zones nucléaires de la substance grise. Les vaisseaux sont remplis de sang et en partie sectionnés transversalement, tandis qu'on peut en voir d'autres sectionnés en sens longitudinal. Ça et là on observe des foyers hémorragiques, petits et moyens, entourés de zones de substance nerveuse en décomposition, par suite de la destruction de tous les éléments qui constituent cette substance, c'est-à-dire des cellules et des fibres nerveuses; il s'agit évidemment de foyers de ramollissement. Dans ces zones, dans l'épendyme ventriculaire et dans tous les noyaux de la substance grise, mais plus spécialement dans les noyaux constituant les olives inférieures et accessoires, on observe une prolifération importante de la névroglie, avec augmentation des fibres et hypertrophie des astrocytes. Ces altérations et ces proliférations des vaisseaux et de la névroglie, dues à un processus inflammatoire chronique, déterminent des altérations secondaires des éléments cellulaires nerveux et des fibres. En effet, les cellules nerveuses se montrent profondément altérées, leur nombre est réduit, leur groupement se présente désordonné. Les fibres arciformes, internes et externes, sont, elles aussi, en partie altérées, en partie disparues. Sur la ligne médiane et le long du raphé, nous observons une certaine quantité de cellules et de fibres névrogliales; dans ces localités, les vaisseaux sanguins sont plutôt rares et l'on ne remarque pas de points hémorragiques. Les éléments cellulaires nerveux épars le long du raphé se présentent, eux aussi, peu altérés. Les altérations des noyaux arciformes, latéraux et sous-pyramidaux sont très limitées; nous y rencontrons

à peine manifestes, les lésions vasculaires et les proliférations de la névroglie.

Venant maintenant à l'étude plus spécialisée de la névroglie pathologique dans la paralysie progressive, en rapport avec les lésions bulbaires, une double recherche s'impose à nous; celle de la névroglie épendymaire et celle de quelques noyaux particuliers, tels que les olives inférieures; recherches qui, comme je l'ai dit plus haut, ont été presque complètement négligées par les anatomo-pathologistes.

Névroglie épendymaire. — Dans plusieurs bulbes de déments paralytiques, spécialement avec les méthodes de technique de Cajal et d'Achúcarro, j'ai trouvé que la structure intime de l'épendyme ventriculaire méritait une étude particulière: à l'examen microscopique, on y constatait, à première vue, l'état pathologique des vaisseaux, des cellules épithéliales, et l'abondante prolifération de névroglie, formant çà et là, dans le plancher ventriculaire, de petits amas ou granulations, des nodules gliomateux dont la description a été donnée aussi par Pelizzi, qui se servit des méthodes de Golgi et de Weigert. La prolifération vasculaire était abondante, avec prédominance de vaisseaux capillaires; les petites artères et les veines se présentaient turgides de globules rouges et, dans plusieurs petits vaisseaux, on observait des infiltrations cellulaires de cellules à noyau gros et arrondi. On voyait en outre, disséminés dans l'épendyme, des vaisseaux en coupe transversale dans lesquels l'adventice était en proie à un processus dégénératif (dégénérescence hyaline), processus qui, dans d'autres vaisseaux, s'étendait aussi aux tuniques moyenne et intime. Souvent aussi on rencontrait des foyers hémorragiques autour de petits vaisseaux sanguins envahissant l'espace lymphatique périvasculaire. Dans un grand nombre de vaisseaux, l'ampleur de la lumière était diminuée, par suite d'un épaississement évident de la tunique intime et de l'adventice et d'une dégénérescence hyaline de l'adventice.

L'épendyme du IV^e ventricule présentait une production abondante et caractéristique de la névroglie. Celle-ci apparaissait formée de cellules névrogliques proliférées et de nombreuses fibrilles dérivant de ces cellules. Les cellules névrogliques, en général, contenaient un seul noyau et rarement deux, par suite, probablement,

de la fusion de deux cellules en une seule. Le bord protoplasmique des cellules névrogliales se distinguait à peine, et, de celui-ci, sous diverse forme, s'irradiaient les fibrilles de diverse épaisseur se prolongeant plus ou moins sans se ramifier. Dans la couche sous-épendymaire on voyait un entortillement formé de fibrilles névrogliales s'entrecroisant diversement entre elles et simplement en rapport de contiguïté. L'entrecroisement névroglial était d'autant plus dense que plus grand était le nombre des cellules névrogliales et des prolongements fibrillaires qui en émanaient, filaments qu'il était le plus souvent difficile d'individualiser.

Nodules gliotiques. — Une particularité importante que nous avons observée dans l'épendyme du IV^e ventricule, c'est la présence, dans la couche sous-épendymaire, de nodules gliomateux saillant dans la cavité ventriculaire. Cette altération, plutôt fréquente dans la paralysie progressive, est connue sous le nom d'épendymite granuleuse. Avec la réaction d'Achúcarro j'ai obtenu, dans mes préparations sur l'épendyme du IV^e ventricule, des images claires et démonstratives, non seulement de la fine structure des granulations sous-épendymaires, mais de tout l'épendyme en général. Celui-ci se montrait épaissi par suite d'une augmentation de fibrilles névrogliales minces et d'égale épaisseur, diversement ondulées, disposées, quelques-unes transversalement au plancher ventriculaire, d'autres en sens oblique, d'autres enfin en direction verticale et en sens radié, quelques-unes provenant de petites cellules névrogliales échelonnées à l'intérieur de la masse épendymaire, d'autres de l'épithélium épendymaire. Nous observons aussi cette même structure dans les granulations épendymaires, dans lesquelles il peut y avoir prédominance d'une formation fibrillaire comparativement aux autres; ou bien, dans une même granulation, nous pouvons observer toutes les diverses formations de fibrilles névrogliales. Certainement, dans ce dernier cas, l'évidence de l'origine cellulaire des fibrilles ne se manifeste pas avec trop de clarté, étant donnée la multiplicité des fibrilles granulaires, tandis que nous la voyons très clairement dans les préparations où la formation fibrillaire est moins abondante, ou dans celles où la réaction a été élective pour un système fibrillaire particulier. La présence de petits et de gros vaisseaux dans le corps, à la périphérie et à la base des granulations épendymaires influe diversement sur la disposition des différents faisceaux de fibrilles névrogliales, le vaisseau sanguin lui-même devenant comme un centre d'attraction des fibrilles, qui, autour du vaisseau, vont se

disposer en contact avec la paroi ou qui la traversent, s'insinuant entre les corpuscules rouges pour parvenir à la paroi opposée. Dans ces cas on voit des tourbillons fibrillaires se porter en direction du vaisseau, déplaçant ainsi la disposition générale de la névroglie granulaire. Dans les granulations épendymaires, les fibrilles peuvent suivre trois directions différentes: il y a des fibrilles dites *basales*, qui ont, en général, une disposition en tourbillons ovoïdaux; j'ai dit en général, parce que j'ai pu observer aussi des granulations avec dispositions de fibrilles névrogliques circulaires; il y a ensuite des fibrilles qui, disposées en rayons dans les cellules d'un noyau occupant le centre de la granulation, se prolongent diversement vers la périphérie et la base des granulations, avec des ramifications qui vont se confondre avec la masse basale des fibrilles névrogliques; enfin, on observe des fibrilles qui, se développant des éléments épithéliaux de l'épendyme, se portent, en direction radiée, vers le centre granulaire, en formant, avec les autres systèmes fibrillaires, un entortillement compact et diffus. L'état des vaisseaux des granulations apparaît altéré, spécialement dans les petits vaisseaux artériels, où l'on voit un épaissement des tuniques et une fréquente dégénérescence hyaline de l'adventice. L'épithélium épendymaire ne se présente pas toujours intact; j'ai fréquemment observé un redoublement du bord épithélial de l'épendyme, avec noyaux disposés en double file. Dans un grand nombre de préparations, le bord épithélial des granulations fait défaut en partie, et il peut aussi se présenter détaché en correspondance du sommet de la granulation. Pas plus à l'absence du bord épendymaire qu'à son détachement partiel de la granulation, on ne peut attribuer une valeur pathologique spéciale, ce fait pouvant dériver des diverses manipulations exercées sur les coupes.

Si, des observations faites sur les granulations du ventricule bulbaire, nous voulons tirer des conclusions autorisées, basées sur des faits positifs, nous devons, avant tout, regarder les formations granulaires de l'épendyme comme étant de nature névroglique, et les fibrilles de la névroglie comme des émanations directes de cellules névrogliques diversement éparses dans le corps et à la périphérie des granulations. A la formation de l'entortillement granulaire compact prend une part active et directe l'épithélium épendymaire; des cellules de celui-ci et de l'extrémité périphérique du corps cellulaire prennent origine les prolongements périphériques dans lesquels nous voyons, individualisées, des fibrilles qui, procédant sous forme radiée, vont, dans les granu-

lations, s'entrecroiser avec les filaments névrogliaux. Il n'existe pas de granulation privée de vaisseaux sanguins situés à la périphérie de la granulation même, ou bien au centre et vers la base. Il existe un rapport intime entre le tissu névroglial granulaire et les vaisseaux sanguins, auxquels la fibrille et les cellules névrogliales sont étroitement adhérentes, au point de faire regarder comme très probable que ce sont précisément les vaisseaux altérés qui donnent la plus forte impulsion à la multiplication et, par conséquent, à l'épaississement de la névroglie.

Noyaux de la substance grise bulbaire. — Parmi les noyaux de la substance grise bulbaire, ceux qui ont attiré particulièrement mon attention pour l'étude microscopique sont le noyau de l'hypoglosse et les noyaux du pneumogastrique et de l'ambigu. Avant tout, et en général, nous devons observer que, dans ces noyaux également, comme il a été mentionné pour d'autres parties du système nerveux central, ressort, d'une manière très évidente, le rapport intime entre la prolifération névrogliale et les vaisseaux sanguins, dont la topographie indique la distribution de la névroglie dans la substance grise bulbaire, avec un développement plus grand sur les points où les vaisseaux sont plus fortement lésés. Et voici, exposé en détail, le résultat de l'examen du noyau de l'hypoglosse. Celui-ci, situé très près de la ligne médiane, ventralement au canal central, et, respectivement, au plancher du IV^e ventricule, se trouve recouvert d'une production exhubérante de névroglie. Je n'ai jamais observé, dans celle-ci, de manifestations karyokinetiques. Les fibrilles névrogliales se montrent quelquefois épaissies, spécialement avec la méthode de Cajal, tandis que, avec la méthode d'Achúcarro, on voit les mêmes fibrilles, en coupes sériales, formées d'amas de fines fibrilles, dont quelques-unes, se détachant du groupe principal, se prolongent en amas de tissu dense réticulé. Dans les zones qui mettent mieux en évidence l'abondante prolifération de la névroglie, nous observons un processus de sclérose secondaire aboutissant à un épaississement et à une rétraction du territoire. Dans ce cas, les cellules du noyau principal de l'hypoglosse sont soumises à un grave processus dégénératif qui se manifeste en partie par la disparition complète d'un grand nombre de corps cellulaires, tandis qu'on peut encore voir des résidus de cellules et des cellules rapetissées dans tout leur corps protoplasmique, avec des contours arrondis et des prolongements trapus et courts. La dégénérescence cellulaire dans le territoire du noyau de l'hypoglosse n'est pas entièrement uniforme, et l'al-

tération plus ou moins grande des cellules est en rapport avec le développement plus grand d'éléments névrogliques entremêlés d'un nombre plus ou moins grand de vaisseaux sanguins altérés. Le plus souvent, ce sont les parties basses et plus internes du noyau qui sont les plus atteintes, tandis que, dans la partie la plus haute, on peut encore observer des cellules à un certain degré de conservation. Le tissu névroglique est parsemé de cellules diverses, étoilées et multipolaires, avec de fins prolongements qui s'entrecroisent avec les prolongements d'autres cellules voisines. Les vaisseaux sanguins apparaissent absolument entourés par les fibrilles névrogliques, dont un grand nombre prennent des dispositions longitudinales autour des vaisseaux, tandis que d'autres s'implantent en éventail sur leurs parois ou bien, traversant celles-ci, vont enfin se perdre dans les entortillements fibrillaires les plus rapprochés. Le noyau des éléments névrogliques est entouré d'une faible quantité de protoplasma d'où partent les fibrilles névrogliques. Nous pouvons observer aussi des corps cellulaires traversés par de fines fibrilles de névroglie, lesquelles, ou bien se trouvent en connexion directe avec d'autres corps cellulaires, ou bien restent des fibres aberrantes à cause de l'absence de l'élément cellulaire d'origine, disparu parce que, peut-être, il a été compris dans une autre coupe microtomique, à moins qu'il n'ait été détruit par un processus d'involution avancée. Les cellules de la névroglie, dans la zone du noyau de l'hypoglosse, peuvent contracter aussi des rapports directs avec les vaisseaux sanguins, en se disposant de manière que leur corps se trouve en contact avec la paroi externe des vaisseaux mêmes. Dans les cellules nerveuses qui n'ont pas été entièrement détruites, nous pouvons également observer, dans l'espace péricellulaire et sur le corps de l'élément même de la cellule, des filaments névrogliques diversement disposés, mais sans jamais pénétrer dans le plasma de la cellule nerveuse ou se confondre avec lui. Outre le noyau de l'hypoglosse, j'ai fréquemment trouvé lésés le pneumogastrique et le noyau ambigu, dans lesquels la prolifération de la névroglie présentait à peu près le même degré de structure et les mêmes rapports que ceux qui ont été indiqués plus haut relativement au noyau de l'hypoglosse.

Olives inférieures. — C'est la substance grise des olives inférieures qui, dans la paralysie progressive, présente le plus grand développement de tissu névroglique.

Il serait utile que, non seulement dans cette affection, mais

encore dans les diverses démences organiques et dans un grand nombre de lésions cérébelleuses. l'on répétait ces recherches avec les méthodes de Cajal et d'Achúcarro, lesquelles, pour ce qui concerne la névroglie pathologique, ont été absolument négligées; elles pourraient apporter une très utile contribution pour interpréter certains signes morbides restés obscurs dans la pathologie du cervelet, et pour mettre fin aux incertitudes qui règnent sur la fonction des olives inférieures. La névroglie des noyaux olivaires inférieurs peut être étudiée, dans la paralysie progressive, aussi bien avec la méthode de Cajal, de l'or au sublimé, qu'avec la méthode d'Achúcarro, du tannin et de l'argent réduit. Récemment, Del Rio-Hortega nous a donné une méthode d'imprégnation au carbonate d'argent, méthode que j'expérimenterai sous peu. Dans l'étude de la névroglie olivaire également, nous voyons clairement la différence entre la méthode de Cajal et celle d'Achúcarro, parce que cette dernière, avec l'élégante et complète imprégnation des éléments, nous met vraiment sous les yeux toute la névroglie, dans sa structure intime et compliquée. Dans les olives des déments paralytiques, il ne nous est pas possible d'observer des foyers sclérotiques circonscrits, soit à cause de l'altération générale des petits vaisseaux artériels qui vont se terminer en elles, soit, plus encore, à cause de leur symétrie et de leur distribution régulière: de sorte qu'on observe moins des îlots de sclérose, que la caractéristique de l'extension diffuse de celle-ci à toute la substance grise des noyaux olivaires; et cela, probablement, en dépendance de l'état pathologique des vaisseaux, ou bien du virus circulant dans ces derniers. Dans les vaisseaux, nous observons des lésions se manifestant par une dilatation excessive des parois et une réplétion de sang; d'autres présentent un épaississement de la tunique adventice et une dégénérescence hyaline de celle-ci. Parmi les vaisseaux des noyaux olivaires, quelques-uns sont disposés parallèlement à la superficie de la section des noyaux, de sorte qu'on peut les observer sur des traits plus ou moins longs de leur cours; d'autres, au contraire, ne laissent voir que la superficie transversale. Quel que soit le mode de se présenter des vaisseaux, ceux-ci sont entourés, de tout côté, d'une production excessive de tissu névroglie, diffus dans toute la substance grise des olives, avec des expansions dorsales jusqu'à la zone du noyau ambigu, et antérieures et internes, sur les points où elles vont se confondre avec la production névroglie des zones pyramidales.

Le tissu gliomateux est formé de cellules de la névroglie proliférées et d'abondantes fibres névroglie émanant des cellules.

Généralement les cellules névrogliques possèdent un seul noyau arrondi, entouré d'une mince couche de protoplasma qu'on peut à peine distinguer. Sous forme radiée, ou des prolongements protoplasmiques, partent de minces fibrilles, d'épaisseur uniforme, qui se prolongent plus ou moins, sans jamais se ramifier. Les fibrilles névrogliques se mettent en rapport avec les prolongements des cellules névrogliques voisines, formant un entrecroisement serré de fibres, à cause de leur prédominance sur les éléments cellulaires. La forme des cellules névrogliques des noyaux olivaires est diverse; on peut en observer de forme radiée, allongée, triangulaire, fuselée et même lobulée. Ce sont généralement des éléments petits, avec disposition périphérique et s'alternant avec les éléments cellulaires nerveux des olives. Des éléments cellulaires névrogliques existent aussi dans le centre de la substance grise des olives, éléments situés en sens plus ou moins transversal à l'épaisseur des volutes olivaires. Les cellules névrogliques avec disposition périphérique envoient une partie de leurs prolongements fibrillaires névrogliques à l'intérieur de la substance blanche intra-olivaire, où ils s'entrecroisent diversement et arrivent jusqu'au hile des olives. Dans les noyaux olivaires, les rapports mutuels entre les cellules et les fibrilles névrogliques avec les vaisseaux sanguins, et entre les cellules et les fibres névrogliques avec les éléments cellulaires nerveux s'établissent suivant un mode divers. En proximité des petits vaisseaux, épars dans les noyaux olivaires, on peut observer des fibrilles névrogliques en grand nombre, formant, autour des vaisseaux qu'elles côtoient et qu'elles enveloppent en partie, une espèce de manchon à larges mailles. Dans les vaisseaux de moyenne grosseur, nous observons des cellules névrogliques qui, avec leurs prolongements fibreux, se polarisent, comme si elles étaient attirées, vers les vaisseaux et qui sont pourvues de multiples prolongements disposés en éventail ou, en d'autres termes, de pieds d'implantation. Ces pieds peuvent être en différent nombre et côtoyer les vaisseaux sur divers points marginaux. En proximité des vaisseaux, quelques fibrilles s'incurvent sur ceux-ci et finissent par se disposer en sens longitudinal; d'autres passent au-dessus, parvenant aux bords opposés; d'autres, enfin, s'entrecroisant sur les parois vasculaires avec les fines fibrilles des pieds opposés, forment, sur le vaisseau, une espèce de capuchon fibrillaire compliqué et serré.

Les petites cellules névrogliques peuvent, elles aussi, entrer en rapport intime avec les vaisseaux sanguins, en s'étendant diversement sur leurs parois, jusqu'à les masquer presque entièrement

sur les points où leur nombre est augmenté. Cette exubérance de cellules et de fibres névrogliques, en rapport intime avec les nombreux petits vaisseaux épars dans la substance grise olivaire, trouve probablement sa raison d'être dans un fait qui a été observé microscopiquement dans des tissus embryonnaires. En effet, dans des embryons de poulet, on peut observer, à l'intérieur de la moelle, la pénétration d'éperons vasculaires qui, se faisant route dans la substance même de la moelle, facilitent, par leur accroissement, la migration d'éléments neuro-épithéliaux, lesquels, se répandant d'une manière désordonnée dans la moelle et dans les faisceaux médullaires, s'amassent particulièrement autour des vaisseaux sanguins. Dans les olives et dans les autres noyaux bulbaires, où, précisément, abonde la névroglie, tandis que, dans les cas normaux, ces éléments restent indifférents, dans les altérations des vaisseaux, au contraire — comme on l'observe précisément dans la paralysie progressive, à cause aussi du virus qui circule en eux —, on a une cause suffisante et apte à produire, dans le protoplasma des corpuscules névrogliques, des différenciations progressives, jusqu'à la formation d'abondantes fibrilles. Et l'on doit, sans aucun doute, regarder comme des corpuscules névrogliques ceux qui, émigrant durant le développement des centres nerveux, restent longtemps inertes en correspondance des zones vasculaires, jusqu'à ce qu'une cause vienne, en irritant les vaisseaux, exercer sur ces corpuscules une activité qui provoquera la prolifération des cellules et des fibrilles névrogliques. Ce fait a, du reste, été largement démontré par Bonome dans ses travaux classiques sur la névroglie. Les éléments neuro-épithéliaux, suivant Bonome, peuvent se conserver longtemps à l'état d'éléments embryonnaires inertes et inactifs, et, pour des causes opportunes à leur développement, donner lieu à la formation de la névroglie pathologique.

Relativement aux rapports que les fibres et les cellules névrogliques sont susceptibles de contracter avec les éléments cellulaires nerveux des olives, nous pouvons observer différents faits.

Dans quelques préparations on voit les fibres névrogliques effleurer seulement l'espace péricellulaire des éléments nerveux, et les cellules, à peu près de grandeur normale, ne présentent aucun signe de dégénérescence. En outre, nous pouvons observer des cellules nerveuses circonscrites périphériquement par des fibrilles névrogliques; celles-ci, en manière d'anneau, entourent les cellules, qui restent comme encaissées dans le bourrelet fibrillaire. Dans ce cas, les corps des cellules sont réduits de volume et leur

coloration se présente effacée et homogène. Nous trouvons enfin, relativement à la disposition des fibrilles névrogliques, que celles-ci, outre qu'elles entourent les cellules nerveuses, en enveloppent complètement le corps, en passant sur celui-ci et en remplissant complètement la lacune qui en forme la niche. Dans nos préparations, nous voyons des cellules nerveuses olivaires dans lesquelles l'espace péricellulaire est rempli, moins par un réseau que par un entortillement de fibrilles névrogliques, qui, s'entrecroisant diversement, s'avancent sur les corps cellulaires en les enveloppant complètement.

Nous observons aussi des préparations dans lesquelles l'élément cellulaire nerveux est réduit à un simple rudiment; et, dans ce cas, par suite de la presque complète vacuité de la niche cellulaire, l'entortillement fibreux névroglique se montre avec plus d'évidence et de clarté, à cause de la transparence plus grande de l'espace péricellulaire.

Les corps cellulaires de la névroglie contractent, eux aussi, des rapports variés avec les cellules olivaires: nous observons, en effet, des cellules névrogliques presque étendues sur le corps des cellules nerveuses olivaires, ou bien ensachées dans l'espace péricellulaire avec développement de fibrilles, dont quelques-unes — les plus internes — se portent sur les cellules nerveuses de la niche respective, tandis que les fibres externes vont se perdre dans le réseau compact intercellulaire. Dans une même lacune péricellulaire, nous pouvons aussi observer plusieurs éléments cellulaires névrogliques qui, adossés ainsi à la cellule nerveuse, en troublent le trophisme et la fonction. On voit en effet que les corps cellulaires nerveux sont réduits de volume et arrondis, et, dans les préparations colorées à la Nissl, les corps chromatiques sont désagrégés en minimes parcelles, laissant voir leur noyau déplacé à la périphérie et leur ligne de circonscription fortement colorée en bleu, irrégulière et comme plissée. Évidemment le processus dégénératif est intense dans ces derniers éléments cellulaires nerveux, et il est dû, suivant toute probabilité, à l'exubérante invasion du tissu névroglique, qui, en comprimant les cellules nerveuses de tout côté, finit par les faire disparaître entièrement.

Aussi bien dans les noyaux bulbaires de l'hypoglosse, du pneumogastrique et de l'ambigu, que dans ceux des olives inférieures, il ne nous a pas été possible d'observer les *gliosomes* dans les cellules névrogliques, fait qui constitue presque la règle dans les processus pathologiques cérébro-spinaux, tels que la paralysie progressive et peut-être aussi l'épilepsie et la chorée, dans les-

quelles, avec la condensation protoplasmatique, on observe un abondant développement de fibrilles névrogliques.

J'ai insisté sur la fine analyse de la névroglie des olives bulbaires chez les paralytiques pris en examen, parce que, comme je l'ai dit plus haut, l'observation microscopique de ces noyaux, pour l'étude de la névroglie pathologique avec les modernes méthodes de technique, a été complètement négligée. Et puis, la névroglie existant en abondance dans ces noyaux et faisant sentir sa pernicieuse influence sur les éléments cellulaires nerveux des olives mêmes, elle peut causer chez ceux-ci une véritable dégénérescence atrophique et donner origine, durant la vie, à des troubles fonctionnels, en dépendance, précisément, de ce processus dégénératif. Dans les notes anatomiques que j'ai rappelées dans le travail original, j'ai fait mention d'un faisceau de fibres nerveuses, lequel, traversant la racine descendante du nerf trijumeau, se porte au pédoncule cérébelleux inférieur. Ces fibres, au moyen du pédoncule susdit, mettent en connexion l'olive bulbaire d'un côté avec l'hémisphère cérébelleux du côté opposé; elles sont connues sous le nom de fibres *olivo-cérébelleuses*.

Les rapports du cervelet avec les olives bulbaires nous sont connus aussi d'après les expériences de physiologie. On sait en effet, que, à la suite de l'atrophie ou agénésie d'un hémisphère cérébelleux, ou après l'extirpation d'une moitié latérale du cervelet, on observe constamment une atrophie de l'olive du côté opposé: ce qui démontre précisément le rapport croisé entre les olives et les deux hémisphères cérébelleux. Mais il y a plus, et la physiologie nous apprend aussi que les lésions circonscrites du bulbe, qui intéressent le point de croisement ou de passage des fibres mentionnées plus haut, donnent lieu, chez les animaux, à une ataxie identique à celle qu'entraînent les lésions des fibres des cordons postérieurs de la moelle; en d'autres termes, nous connaissons une *ataxie bulbaire*.

Dans la paralysie progressive, parmi les symptômes moteurs, nous observons avec une certaine fréquence, chez les malades, une incapacité marquée de coordonner les mouvements, incapacité qui, dans les membres supérieurs, atteint parfois le degré d'une véritable apraxie.

Souvent, dans la déambulation des infirmes, nous observons de l'hésitation et même de la lenteur, et, dans quelques cas, tardi-

vement, cependant, on a constaté aussi une complète incapacité de marcher. Certainement il est très difficile d'attribuer l'incoordination des mouvements, chez les paralytiques, uniquement à des lésions directes des noyaux olivaires atteints par un processus sclérotique diffus, d'autant plus que les fibres qui prennent origine de ces noyaux et se portent à l'hémisphère cérébelleux opposé ne sont pas les seules qui composent le pédoncule cérébelleux inférieur. La structure de ce dernier est, en effet, excessivement complexe, puisqu'il est formé de fibres médullo-cérébelleuses dorsales, constituant les voies de transmission de la sensibilité tactile, et de fibres olivo-cérébelleuses de valeur fonctionnelle douteuse. Quoi qu'il en soit, étant donné le rapport croisé qui existe entre les olives bulbaires et les deux hémisphères cérébelleux, l'atrophie secondaire de l'un des hémisphères cérébelleux, ou des deux, due à un processus sclérotique progressif et diffus des olives, pourrait, en grande partie, contribuer à la production de l'incoordination des mouvements, que l'on observe si fréquemment chez les déments paralytiques.

De ce qui vient d'être exposé ressort la nécessité d'étudier systématiquement, dans la paralysie progressive, les olives bulbaires et le cervelet, afin aussi de pouvoir établir si les lésions olivaires précèdent toujours, dans la paralysie progressive, les lésions cérébelleuses.

REVUE DES TRAVAUX
DE PHARMACOLOGIE, DE TOXICOLOGIE ET DE THÉRAPEUTIQUE
publiés en Italie en 1917,

par le Dr **M. CHIO**, Libre-Docent
à l'Institut de Pharmacologie de l'Université de Turin.

1. — **C. BARBA MORRIHY**

Action hémostatique des sucres
appliqués directement sur les blessures (1).

La saccharose, en solution à 100 % d'eau, appliquée sur des régions saignantes, par suite de blessures, exerce une action vaso-constrictrice énergique dans les régions qui contiennent des vaisseaux pourvus de tunique musculaire (téguments externes du crâne), tandis que l'action ne se manifeste pas dans les régions qui contiennent des vaisseaux privés de fibres musculaires lisses (diploé, dure-mère, pie-mère, veines encéphaliques).

2. — **V. CERVELLO et G. LEVI.**

L'action de l'iode et de l'adrénaline
étudiée sur des cellules vivant hors de l'organisme (2).

Ce n'est pas seulement dans le plasma d'animaux (poulets) traités par de l'iode, mais aussi dans le plasma normal auquel on a ajouté des quantités même notables de solution iodo-iodurée, que peuvent se développer des tissus cultivés dans ces plasmas, comme cela se produirait dans le plasma normal. L'adrénaline, au contraire, limite un peu l'activité des cellules cultivées, dans ce sens que l'activité des cellules émigrées dans le plasma s'arrête précocement (à la fin du second jour). Toutefois, si

(1) *Arch. di Farm. sperim. e Scienze affini*, vol. XXIV, p. 129, 1917.

(2) *Arch. di Fisiol.*, vol. XX, p. 219, 1917.

des cultures de deux jours, dans du plasma avec adrénaline, qui semblaient arrêtées dans leur développement, sont transplantées dans du plasma normal, l'activité des cellules se réveille déjà 24 heures après la transplantation, et, au bout de 24 autres heures, les cellules émigrées se divisent par mitose; ce qui démontre que, si l'adrénaline limite l'accroissement des cellules, leur activité peut cependant être rétablie, quand elles ne se trouvent plus en présence de cette substance.

3. — M. CHIÒ.

Anhydride carbonique et coagulation du sang (1).

Le sang extrait de l'organisme ne doit plus être considéré comme étant en conditions physiologiques, et cela principalement pour deux raisons: parce qu'il n'est plus contenu dans un vaisseau de tissu vivant; parce qu'il est porté dans un milieu dans lequel la tension des gaz n'est plus celle du milieu interne.

Le tissu vivant ne peut être remplacé par aucune paroi de récipient, de quelque substance qu'il soit; mais il est possible de recueillir le sang dans un récipient qui contienne un mélange d'anhydride carbonique et d'oxygène tel, que la tension partielle de l'anhydride carbonique soit dans les limites physiologiques (30-50 mm. de mercure).

Le sang de cobaye et de lapin coagule, dans des récipients de verre, paraffinés ou non, respectivement en 2'-3' et en 4'-5'. Dans un mélange de CO_2 et de O_2 (2 vol. de CO_2 ; 1 vol. de O_2), sous pression de 50 mm. de Hg (pression partielle $\text{CO}_2 = 33,3$ mm.), le sang du cobaye, dans un vase paraffiné, n'est pas encore entièrement coagulé au bout de 60': le sang du lapin est encore tout fluide au bout de 60', et il n'est pas encore complètement coagulé au bout de 4 heures; dans un vase non paraffiné, le sang de lapin emploie au moins 25' à coaguler.

Le plasma salé de cobaye et de lapin, dans un milieu de CO_2 à la pression de 20-30 mm. de mercure, ne coagule plus, mais il ne perd pas la propriété de coaguler; le fibrenzyme, au contraire, perd complètement son pouvoir, parce qu'il est vraisemblablement le produit d'une réaction réversible, dans laquelle l'acide carbonique est un élément d'équilibre.

Les sels de calcium s'opposent à l'action de l'anhydride carbonique, et *vice versa*. L'anhydride carbonique agit sur l'équilibre des sels de calcium et, par conséquent, par cette voie, il entre parmi les éléments qui règlent l'état physique du sang; il en est même, probablement, le véritable régulateur physiologique.

(1) *Arch. di Farm. sperim. e Scienze affini*, vol. XXIII, p. 206, 1917.

Nous devons donc dire, relativement à la coagulation du sang, que quatre éléments, au moins, concourent à déterminer ce phénomène :

- 1) le fibrinogène, qui, par action du fibrenzyme, donnera la fibrine;
- 2) un pro-enzyme ;
- 3) des sels de calcium solubles et ionisés: le calcium s'unirait au pro-enzyme pour constituer le fibrenzyme ;
- 4) l'anhydride carbonique, de la tension duquel dépend l'équilibre des sels de calcium et la possibilité que le calcium entre en rapport avec le pro-enzyme pour former l'enzyme.

4. — E. FILIPPI.

Iohimbine et Québracine (1).

Se basant sur des recherches chimiques, E. Fourneau et Harold J. Page ont considéré les deux substances comme un alcaloïde identique: leur mode de se comporter, au point de vue pharmacologique, contredit cependant cette assertion, bien que les nombreuses analogies qui existe entre elles démontrent qu'elles appartiennent au même groupe pharmacologique.

L'iohimbine est plus toxique que la québracine. Toutes deux provoquent, dans une première phase, une excitation médullaire, qui va jusqu'au tétanos chez la grenouille: dans la phase successive, elles manifestent une action curarique.

Chez les mammifères, la respiration montre d'abord une augmentation, puis une diminution de fréquence et d'ampleur: l'arrêt est précédé d'un spasme respiratoire prolongé. La température est fortement abaissée. La pression est d'abord légèrement augmentée, puis très abaissée: la québracine agit en paralysant les splanchniques: l'iohimbine paralyse les splanchniques et, en même temps, déprime le centre vaso-moteur. Il est à observer que la vaso-dilatation périphérique est notable par l'action des deux alcaloïdes.

La contractilité musculaire et la conductibilité nerveuse sont rapidement déprimées; l'iohimbine, contrairement à la québracine, détermine une légère augmentation initiale de contractilité musculaire.

Localement, l'iohimbine et la québracine produisent des effets d'anesthésie, la québracine moins que l'iohimbine.

(1) *Arch. di Farm. speriment. e Scienze affini*, vol. XXIII, p. 107, 1917.

5. — D. GANASSINI.

Nouvelles réactions chromatiques de la quinine (1).

I. Si, à une solution d'un sel de quinine ou de quinine libre, on ajoute de l'eau de chlore récemment préparée, en léger excès, puis quelques gouttes de pyridine, on a une coloration jaune qui tourne ensuite au rose et enfin au rouge pourpre. La substance colorante est très peu soluble dans le chloroforme. Un défaut d'eau de chlore donne une coloration verdâtre; un excès ne donne pas la coloration rouge. La quinidine et l'equinidine donnent cette réaction très faiblement, la cinchonine et la cinchonidine ne la donnent pas.

II. Dans la solution d'un sel de quinine on provoque la réaction de la thalléioquinine avec de l'eau de brome et avec de l'ammoniaque: Si, au liquide vert, on ajoute une ou deux gouttes d'une solution à 0,1 % de ferricyanure de potassium préparée au moment, on observe que la couleur verte passe au rouge. La substance colorante est soluble dans le chloroforme, qui la soustrait à la solution aqueuse, rendant la réaction plus évidente. Il faut avoir soin d'employer la quantité d'ammoniaque à peine suffisante pour déterminer la coloration verte, parce qu'un excès est nuisible.

6. — D. LIOTTA.

Les sucres dans les blessures (2).

La saccharose à 100 % (formule du prof. Lo Monaco), appliquée sur des plaies suppurantes, les transforme rapidement en blessures de bel aspect. A une première période de légère augmentation d'émission de liquides par les tissus lésés, en succède une autre de diminution notable, due à une action vaso-constrictrice locale de la saccharose. La rapide évolution vers la guérison doit être attribuée à une action antiseptique propre du sucre.

7. — D. LO MONACO.

Sur une nouvelle méthode**pour la conservation des substances animales et végétales****au moyen des gaz asphyxiants (3).**

Les gaz asphyxiants ordinaires, employés durant la guerre actuelle, dans un but mortifère, sont fortement fixés par les substances poreuses; c'est

(1) *Il Policlinico*, anno XXIV, p. 344, 1917.

(2) *Archivio di Farmacologia speriment. e Scienze affini*, vol. XXIII, p. 236, 1917.

(3) *Ibid.*, vol. XIV, p. 280, 1917.

pourquoi l'A. conseille l'usage de ces dernières pour les soldats, quand ils sont surpris par les gaz et dépourvus de masques. — Ces gaz (phosgène, chlore, brome, etc.), en présence de tissus animaux et végétaux, dans un milieu clos, sont si fortement absorbés par toutes les parties du tissu et ont une action si fortement désinfectante que ces tissus, enlevés du milieu gazeux et portés à l'air libre peuvent se dessécher complètement, c'est-à-dire se momifier, sans subir de trace de putréfaction. On pourrait donc les employer, soit pour momifier les tissus et les organismes animaux, soit pour conserver les tissus végétaux, même comestibles.

8. — L. MARTINOTTI.

La thérapie des plaies cutanées avec la chrysoïdine (1).

Les résultats obtenus avec la chrysoïdine sont très supérieurs à ceux qui ont été obtenus avec le rouge écarlate; les cicatrices qui en résultent sont belles, lisses et jamais rétractées, sans laisser rien à désirer relativement à l'esthétique et à la conservation de l'activité fonctionnelle de la partie.

Comme divers composés similaires d'aniline sont mis dans le commerce sous le nom de chrysoïdine, chrysoïdine R., etc., il sera bon, pour ne pas faire de confusion entre ces produits et la véritable chrysoïdine, que le médecin spécifie exactement et écrive "chlorhydrate d'amido-azo-benzol ..

La préparation la plus adaptée est celle de la solution aqueuse à 0,5-1-2 %, avec laquelle on fait des compresses.

9. — R. MASSALONGO et S. VIVALDI.

Les injections endoveineuses d'or colloïdal dans la fièvre typhoïde (2).

Les injections endoveineuses d'or colloïdal, contrairement aux antipyrétiques, déterminent une brusque élévation de la fièvre, à laquelle succède un abaissement notable et prolongé de la température, accompagné d'une sudoration abondante et d'une amélioration notable des conditions générales. Mieux que les autres remèdes, l'or colloïdal atténue la gravité de la maladie et en abrège le cours, sans jamais produire aucune sorte d'inconvénient. Suivant les auteurs, le mécanisme d'action s'exerce en renforçant les pouvoirs de défense de l'organisme, en atténuant la vitalité et la virulence des microorganismes et en facilitant l'élimination des toxines, grâce à l'abondante émission de sueur et d'urine.

(1) *Bollett. delle Sc. Med. di Bologna*, anno LXXXVIII, p. 357, 1907.

(2) *La Riforma medica*, anno XXXIII, p. 397-422, 1917.

10. — C. PADERI.

**Sur le mode de se comporter, dans l'organisme,
des acides diméthylenglyconique et monométhylensaccharique (1).**

L'acide diméthylenglyconique ne détermine, chez les lapins, aucun fait qui puisse indiquer, de sa part, une activité sur les fonctions de l'organisme; de même que l'acide glyconique, c'est donc une substance indifférente. Il passe entièrement inaltéré dans les urines (et ne donne pas lieu à la formation d'aldéhyde formique).

L'acide monométhylensaccharique passe, lui aussi, inaltéré dans les urines; c'est donc, comme le précédent, un composé stable qui n'est pas décomposé dans l'organisme.

11. — G. PIANTONI.

**La saccharose par voie endodermique et par voie endoveineuse
dans les états d'inanition et dans le choléra (2).**

Les injections de saccharose à 10-20 ‰, dans les gastro-entérites graves, détermine rapidement un soulagement notable chez le malade; la pression sanguine s'élève et le sensorium l'améliore; la diurèse se rétablit et les fèces, auparavant décolorées, recommencent à être jaunes, tout en restant liquides; la langue devient moins sèche; les crampes, la contracture, le vomissement se calment et l'ingestion des aliments redevient possible. L'A. employait, par injections endoveineuses, cm.³ 150, et par injections sous-cutanées, cm.³ 300, par jour, de solution sucrée.

12. — L. FIGORINI.

**Action du nitrite sodique sur les muscles striés
et sur les troncs nerveux de la grenouille (3).**

Le nitrite sodique, en concentrations supérieures à 1:500 (et non au delà de 1 ‰), annule rapidement la contractilité des muscles striés, lesquels, cependant, au bout de quelques heures, recouvrent complètement leurs propriétés contractiles. L'action du nitrite sodique est beaucoup moins intense sur les muscles d'animaux curarisés; les troncs nerveux ne sont nullement altérés dans leurs fonctions.

(1) *Arch. di Farm. sperim. e Scienze affini*, vol. XXIII, p. 353, 1917.

(2) *Ibid.*, vol. XXIV, p. 166, 1917.

(3) *Ibid.*, vol. XXIII, p. 371, 1917.

13. — A. VALENTI.

**L'action de l'éther éthylique des acides gras
de l'huile de Chaulmoogra (1).**

L'action pharmacologique de l'éther éthylique des acides gras de l'huile de Chaulmoogra se manifeste toujours un certain temps après l'administration de ce médicament, quelles qu'aient été sa dose et la voie par laquelle il a été administré. Cela est en rapport, non seulement avec son insolubilité dans l'eau, mais encore avec la vaso-constriction locale, qui en retarde la transformation et le passage dans la circulation, en le rendant lent et graduel. C'est ainsi que s'explique aussi la grande différence des doses nécessaires pour obtenir les manifestations générales, quand le médicament est administré par une autre voie que la voie veineuse. En effet, tandis qu'il faut des doses de 3 cm.³, au moins, par Kg., dans les injections hypodermiques, chez les mammifères (cobayes, lapins et chiens), pour avoir les manifestations générales du médicament, il suffit de doses de cm.³ 0,5-0,8 pour que celui-ci devienne mortel quand il est introduit directement dans la circulation.

L'éther chaulmoogrique a une action locale et une action générale. L'action locale, minime et négligeable pour les petites doses, devient au contraire évidente quand les doses atteignent 3,5-4 cm.³ par Kg. Alors, aussi bien localement, quand on administre le médicament par injections et qu'on n'a pas soin de l'injecter sur des points différents, qu'après le passage dans la circulation, il apparaît clairement des phénomènes de réaction locale.

Après l'absorption, c'est la muqueuse du système digestif, le rein et l'arbre respiratoire qui ressentent le plus l'action de la substance. Et également quand celle-ci est injectée, la muqueuse du tube digestif réagit par anorexie, vomissement, diarrhée, puisqu'une bonne partie de la substance s'élimine par cette voie, tandis qu'une partie prend la voie rénale.

L'action générale se manifeste par des phénomènes de primitive excitation et de successive paralysie du système nerveux central, sans coparticipation de la moelle épinière; la mort a lieu par paralysie du centre respiratoire.

L'influence du médicament est notable, aussi bien sur les muscles striés que sur les muscles lisses. Sur les muscles striés, déjà, pour de petites doses, le tonus musculaire augmente, et, pour des doses un peu plus élevées, à l'augmentation du tonus s'ajoute une difficulté plus grande

(1) *Arch. di Farm. sperim. e Scienze affini*, vol. XXIV, p. 23-65, 1917.

du relâchement musculaire. Seules des doses fortes (2-3 cm.³ chez la grenouille) augmentent le seuil de l'excitabilité musculaire et en dépriment le tonus. Sur les muscles lisses également, l'éther chaulmoogrique provoque une augmentation du tonus : mais, ce qui est particulièrement remarquable, c'est que le muscle contracté ne se relâche qu'avec une extrême lenteur : l'éther détermine donc, sur les vaisseaux, une constriction de longue durée.

Sur la circulation sanguine, le médicament agit en élevant la pression artérielle et en raréfiant le pouls d'une manière notable, phénomènes qu'on doit mettre en rapport avec une action périphérique musculaire et avec une action centrale et périphérique sur les vagues.

Étant donné ce mécanisme d'action, il n'est pas possible de dire comment et pourquoi les acides gras de l'huile de chaulmoogra peuvent agir favorablement sur les formes lépreuses. Du reste, dans cette première note, l'A. ne rend compte que de l'action pharmacologique générale de cette graisse, au sujet de laquelle on ne possédait presque aucune connaissance.

REVUE DE PHYSIOLOGIE

par le Dr G. BUGLIA, Aide et Libre Docent
à l'Institut de Physiologie de l'Université de Pise.

1. — A. BERTI.

Sur l'appétit et sur la faim (1).

Au moyen d'expériences sur des animaux (chats), l'A. démontre que, plus l'appétit est grand, plus la fonction motrice de l'estomac est active. A l'inappétence, au contraire, correspond un péristaltisme peu actif, un retard pour que s'établisse l'évacuation pylorique et un temps plus long pour l'évacuation complète. En outre, dans l'inappétence, on observe assez souvent un rétrécissement, de durée plus ou moins longue, dans la portion médiane de l'estomac, rétrécissement que l'on n'a qu'exceptionnellement dans le développement normal de l'activité motrice gastrique.

Relativement au mode de se comporter de l'estomac, dans son action motrice, chez des animaux soumis au stimulus de la faim, on observe une hypertonie manifeste, une activité péristaltique plus énergique et une évacuation plus rapide; toutefois, si le jeûne est prolongé assez longtemps pour produire, chez l'animal, un état de dépression et en même temps la disparition de l'appétit, le péristaltisme est plus torpide et l'évacuation plus lente.

Suivant l'A., la faim pourrait être définie comme une excitation automatique du *centre de l'alimentation*, supposé par Pawlow, excitation provoquée par le sang appauvri de substances nutritives, et l'appétit comme une excitation réflexe de ce centre, avec origine dans la psyché et dans les sens. Or, étant donné que la faim sans appétit ne suffit pas pour provoquer une active motilité de l'estomac, on pourrait penser que les effets moteurs de l'excitation automatique du centre cérébral puissent être, en voie réflexe, fortement réduits par des influences nerveuses inhibitrices psychiques et sensorielles, et que l'action de ces influences puisse s'étendre aussi à

(1) *Arch. di Farmacol. sperim. e Scienze affini*, vol. XXV, p. 161-174, 1918.

ce qu'on appelle la *seconde phase* de la digestion gastrique, dans laquelle les mécanismes qui règlent la motilité de l'estomac sont plus obscurs.

Et comme il semble qu'il existe des fibres inhibitrices de la sécrétion dans le vague, à côté des fibres sécrétrices, l'A. regarde comme probable qu'il existe des fibres inhibitrices de la motilité de l'estomac.

2. — B. BRUNACCI.

Règle de Van t'Hoff et régulation osmotique de la *Rana esculenta* estivale (1).

Dans ces recherches, l'A. a essayé de voir si, dans son ensemble, le phénomène de l'adaptation d'un animal aquatique vivant dans un milieu liquide externe hypertonique, suit, au moyen de la régulation osmotique de son propre milieu interne, par rapport à la température, la même règle générale qui est valable pour la vélocité d'un grand nombre de réactions chimiques (règle de Van t'Hoff), c'est-à-dire si le phénomène de la régulation osmotique d'un animal aquatique vivant, pris dans son ensemble, se développe sur des processus spécialement chimiques, tout en étant, en soi, un phénomène si évidemment de nature physique.

L'A. fait des expériences sur des grenouilles, en les conservant à 0°, 10°, 20°, 30° C, et en déterminant le temps nécessaire pour que la concentration moléculaire et la résistance électrique du sang et du sérum de sang se mettent en équilibre avec celles du liquide ambiant hypertonique. Il établit en même temps le temps dans lequel il se forme et s'accumule de la lymphe dans les sacs lymphatiques latéraux de ces animaux. De l'ensemble des recherches, il résulte, relativement à l'influence de la température sur la régulation osmotique, que la *rana esculenta* estivale s'adapte à un milieu liquide hypertonique dans l'espace, environ:

de 48 heures à 10°; de 12 heures à 20°; de 6 heures à 30°;

que la lymphe s'amasse dans les sacs lymphatiques latéraux dans l'espace:

de 10-24 heures à 10°; de 8-10 heures à 20°; de 4-5 heures à 30°.

Le phénomène si évidemment physique de la régulation osmotique d'un animal aquatique vivant, pris, donc, dans son ensemble, ayant pour base des processus spécialement chimiques, suit très approximativement, par rapport à la température, la règle de Van t'Hoff, relative à la vélocité d'un grand nombre de réactions chimiques.

C'est à cette même règle qu'obéissent la formation et l'accumulation de la lymphe dans les sacs lymphatiques latéraux, exposant d'un travail chimique complexe.

(1) *Archivio di Farm. sper. e Scienze affini*, vol. XXV, p. 65-82, 1918.

3. — E. CAVAZZANI.

Contribution ultérieure à l'étude de la circulation du sang dans le cerveau de l'homme (1).

L'A. eut l'occasion de recueillir des pléthysmogrammes du cerveau chez deux soldats portant une brèche crânienne, et il trouva que les oscillations du volume de la masse endocrânienne, provoquées par des stimulus psychiques de diverse nature, étaient quantitativement supérieures de beaucoup à ce que d'autres auteurs avaient vu auparavant.

Un an après avoir recueilli ces pléthysmogrammes, l'A. put de nouveau recueillir, en suivant les mêmes règles et en employant les mêmes instruments, sur un de ces mêmes individus, d'autres pléthysmogrammes, qui, comparés avec les premiers, présentaient des oscillations beaucoup moins importantes. Cela s'explique en considérant que, dans le calme d'un long congé, et avec la pensée d'un avenir tranquille, l'équilibre vaso-moteur que les fatigues de la guerre et les souffrances avaient rendu très variable, s'était stabilisé et tendait à revenir aux conditions ordinaires.

4. — C. CENI.

Le cerveau et la fonction ovarique chez les mammifères (2).

L'A. rapporte les résultats expérimentaux sur les glandes sexuelles de chiennes soumises à la destruction de la superficie dorsale d'un hémisphère cérébral, ou bien à la destruction bilatérale et partielle de la superficie corticale.

Les effets immédiats du traumatisme cérébral sur les ovaires consistent essentiellement en altérations du parenchyme ovarique, analogues à celles que l'A. avait observées précédemment chez les oiseaux; et on doit les considérer comme l'expression d'un grave choc viscéral. Ces altérations sont d'ordinaire représentées par des processus involutifs simples, qui frappent de préférence les follicules ovophores en état de plus grand accroissement. Au bout de quelques mois, cependant, même dans les cas les plus graves de lésion cérébrale, l'ovaire reprend apparemment sa structure et son activité normale, en vertu d'un processus de réintégration anatomique fonctionnelle de follicules ovophores préexistants.

Ces effets de la répercussion du traumatisme cérébral sur l'ovaire varient notablement d'un sujet à l'autre; toutefois ils n'ont aucun rapport avec la nature physiologique de la sphère cérébrale atteinte, et ils procèdent tout à fait indépendamment des conditions générales de l'animal.

(1) *Arch. di Fisiologia*, vol. XVI, p. 33-38, 1918.

(2) *Ibid.*, vol. XVI, p. 1-19, 1918.

(Suite au prochain fascicule).

5. — A. CLEMENTI.

Recherches sur l'arginase.**II. — Sur la présence de l'arginase
dans l'organisme de quelques invertébrés (1).**

L'A. cherche à établir si l'arginase existe aussi dans l'organisme d'animaux invertébrés.

En expérimentant avec l'*Astacus fluviatilis*, il trouve que l'arginase est absente dans l'extrait aqueux de l'hépatopancréas de cet animal, et de même aussi dans l'extrait aqueux obtenu de larves de Termites. Elle est présente, au contraire, dans l'hépatopancréas de *Helix pomatia*. L'A. conclut donc que l'arginase est présente dans l'hépatopancréas de quelques invertébrés, tandis qu'elle fait défaut chez d'autres.

6. — L. DERTIL.

Acidose et glycémie (2).

L'A. démontre expérimentalement que l'introduction d'acides dans le sang produit une hyperglycémie due à une diminution de l'alcalinité du sang et non à une action spécifique des acides introduits dans la circulation.

Suivant l'A., la susdite augmentation de glycose dans le sang peut se produire par deux mécanismes différents: c'est-à-dire qu'on a, ou bien une diminution de combustion de la glycose, ou une production plus grande, ou plutôt une mobilisation des matériaux de réserve (glycogène) accumulés dans les organes destinés spécialement à l'échange carbohydraté (foie).

7. — G. GALEOTTI.

“ L'ergo-esthésiographe ”.**Appareil destiné à représenter graphiquement les aptitudes
à régler les efforts musculaires (3).**

L'A. décrit un appareil qu'il a imaginé dans le but de représenter graphiquement l'aptitude d'un individu à régler son propre effort musculaire d'une manière adéquate à la sensation des résistances extérieures.

L'A. a eu l'idée de cet appareil en s'occupant du choix physiologique des candidats à l'aviation.

(1) *Atti della R. Accad. dei Lincei*, vol. XXVII, p. 299-302, 1918.

(2) *Soc. Med. Chir. di Bologna. Bull. delle Sc. Med.*, vol. VI, p. 289-303, 1918.

(3) *Atti della R. Accad. dei Lincei*, vol. XXVII, p. 361-366, 1918.

8. — L. GATTI.

Notes sur la locomotion terrestre et sur la locomotion aquatique (1).

Dans cette note critique l'A. démontre :

que l'animal privé du cervelet, et, en général, l'animal affecté de lésions des fonctions de coordination et de synergie, est encore capable de nager, non à cause des propriétés spécifiques de l'eau, mais à cause des conditions dynamiques du mouvement dans un milieu liquide, mouvement qui, étant une propulsion continue imprimée par une masse, présente une formule dynamique d'équilibre extrêmement plus simple que dans la locomotion terrestre;

que, à part ces données de dynamique générale, la facilitation des mouvements du tabétique, dans l'eau, peut être due en partie à l'augmentation de la sensibilité profonde à cause de la stimulation plus forte du milieu (résistance de l'eau), mais qu'elle est essentiellement due, non à la simple diminution du poids par lui-même, qui aggraverait les conditions des animaux déséquilibrés, mais plutôt à la diminution du poids qui, multipliée par le carré d'une vitesse beaucoup moindre, à cause de la densité de l'élément, provoque une lenteur et une possibilité de frein et d'arrêt des mouvements très supérieures à celles de la marche terrestre.

9. — E. MANFREDI.

Observations sur la sensibilité thermique de l'estomac (2).

L'A. a eu l'occasion de faire quelques expériences sur des individus opérés de fistule gastrique.

Il est résulté, de ces recherches, que, dans l'estomac, la perceptibilité du chaud et du froid fait entièrement défaut; et cela s'explique par l'absence de terminaisons nerveuses adéquates au stimulus thermique.

L'œsophage, au contraire, manifeste une sensibilité thermique évidente, due, probablement, aux terminaisons nerveuses décrites dans cet organe par Sabussaw.

(1) *Arch. di Fisiol.*, vol. XVI, p. 21-31, 1918.

(2) *Soc. Med. Chir. di Bologna. Bull. delle Sc. Med.*, vol. VI, p. 165-168, 1918.

10. — J. MODONESI.

**Interprétation physiologique du pouls cérébral
dans les brèches crâniennes de l'homme, et pouls volumétrique
en sémiologie (1).**

L'A. a fait des observations expérimentales sur des individus blessés au crâne, à la guerre, et sur des nouveau-nés âgés de trois mois; il en tire les conclusions suivantes:

Le pouls cérébral, directement explorable sur les brèches crâniennes des adultes, est un pouls volumétrique spécialement influencé par les modifications de l'écoulement veineux, pourvu que se produisent les conditions opportunes de tension des téguments de la brèche et de rigidité et de résistance des parois crâniennes (conditions parfaitement analogues à celles du pléthysmographe, auquel on peut comparer le crâne avec brèche, relativement à l'encéphale). Si ces conditions n'existent pas, le pouls cérébral disparaît ou présente des particularités diverses.

Dans l'examen du malade, la sémiologie clinique doit tenir compte, non seulement des pouls artériels et veineux, que l'on prend en observation dans les examens ordinaires, mais encore des caractères sphygmiques volumétriques; les pouls volumétriques eux aussi sont en rapport avec la stase des veines, comme les pouls veineux, et, comme ceux-ci, ils sont impalpables, mais ils peuvent n'en pas avoir les autres caractères, soit de temps, soit d'origine.

11. — A. STEFANI.

Nerfs régulateurs de l'échange (2).

Dans ce travail, l'A. résume et coordonne les études faites dans son Institut sur l'innervation de l'échange.

En traitant des nerfs glyco-sécréteurs, il rapporte longuement les recherches des frères Cavazzani, lesquelles ont démontré que la stimulation du plexus coeliaque fait augmenter la glycose dans le sang des veines sus-hépatiques, et que la glycose versée par le foie dans le sang dérive d'une transformation du glycogène hépatique. A propos des nerfs glyco-inhibiteurs, l'A. rappelle que l'existence de ces nerfs fut démontrée par Vasoin, son aide, qui trouva que le vague empêche la transformation de

(1) *Soc. Med. Chir. di Bologna. Bull. delle Sc. Med.*, vol. VI, p. 185-197, 1918.

(2) *R. Accad. dei Lincei, Mem.*, vol. XII, 1918.

la glycose hépatique, provoquée par l'élévation de la température, et que, par conséquent, il contient des fibres nerveuses glyco-inhibitrices. Les résultats des recherches de Vasoïn furent confirmés ensuite par d'autres expérimentateurs qui fréquentèrent l'Institut de Stefani, comme par exemple Farini, Berti et Roncato.

L'A. fait observer que les résultats des recherches ci-dessus mentionnées concordent parfaitement avec les doctrines de Langley et de l'école de von Noorden.

Tandis que, dans l'Institut du Prof. Stefani, on démontrait que la glycogénèse hépatique est déterminée et empêchée par le système nerveux, ailleurs on démontrait qu'elle est déterminée et empêchée aussi par les sécrétions internes; par conséquent, dit l'A., il était nécessaire de rechercher si le système nerveux exerce son action sur la glycogénèse hépatique d'une manière directe, au moyen de l'excitation et de l'inhibition des cellules hépatiques, ou bien d'une manière indirecte, en provoquant, dans la circulation, des décharges d'hormones excitatrices et d'hormones inhibitrices.

Pour résoudre la question, Stefani fit exécuter, par son aide Roncato, des recherches spéciales qui démontrèrent que le vague exerce une action inhibitrice sur la glycogénèse hépatique, même *post-mortem*, quand la respiration est suspendue, et, par conséquent, que cette action est directe, sans l'intermédiaire de sécrétions internes.

D'autres recherches touchant l'action inhibitrice du vague sur la glycogénèse hépatique furent faites par Rossi, assistant de Stefani, et des recherches sur les changements morphologiques qui ont lieu dans les cellules hépatiques des grenouilles à la suite de la section et de la stimulation des vagues, furent exécutées par Berti et Roncato et par Berti et Rossi. Ces recherches confirment, elles aussi, d'une manière évidente l'existence d'actions directes du vague sur les cellules hépatiques.

Après avoir ainsi fait connaître comment l'existence de nerfs glyco-sécréteurs et de nerfs glyco-inhibiteurs a été démontrée, l'A. fait observer que les recherches des frères Cavazzani ont apporté une contribution d'importance fondamentale à la doctrine de la glycogénèse hépatique, puisque, non seulement elles ont démontré la transformation du glycogène hépatique en glycose, durant la vie, sous la stimulation du plexus coeliaque, mais elles ont aussi éclairé le mode suivant lequel la glycose se forme dans le foie, aux dépens du glycogène.

En effet, la rapidité avec laquelle la glycose se forme dans le foie sous la stimulation du plexus coeliaque est contraire à l'hypothèse de C. Bernard, que la glycose puisse se former dans le foie par l'action d'un ferment diastasique élaboré par le foie, ou transporté au foie par le sang; elle fait plutôt croire que la formation de la glycose dépend d'une activité sac-

charifiante du protoplasma des cellules hépatiques, activité liée à l'état de vie de ces cellules et déterminée par l'excitation de fibres nerveuses spéciales (fibres glyco-sécrétrices).

L'A. rapporte ensuite les recherches de son assistant Soprana et de son aide Berti, en collaboration avec Mazemin, et celles de l'élève Pari, démontrant que le vague exerce une action modératrice sur la production du CO^2 et empêche aussi la production de la chaleur.

Dans un dernier chapitre, l'A. traite de l'échange, général et local, et de la régulation de l'un et de l'autre, et il conclut :

1° que l'échange général est réglé directement par des nerfs expressément destinés à cet office ;

2° que l'échange local, au contraire, est réglé directement par la fonction des organes mêmes ;

3° que le système nerveux règle, par voie indirecte, l'échange général et l'échange local au moyen des nerfs vaso-moteurs ;

4° que le système nerveux règle, par voie indirecte, l'échange local, c'est-à-dire la nutrition des tissus, au moyen des nerfs moteurs et des nerfs sécréteurs.

*Les cristaux en forme d'étoiles
du phosphate ammonico-magnésiaque de l'urine
et leur valeur pour l'étude préliminaire
de l'échange du magnésium (1).*

RECHERCHES du Prof. E. CAVAZZANI,

Directeur de l'Institut de Physiologie de l'Université de Ferrare.

Tout le monde sait que, au cours de la fermentation ammoniacale par l'action des microorganismes, il se forme, dans l'urine humaine, un précipité, dans lequel, avec le microscope, on reconnaît la présence de gros cristaux polyédriques ayant souvent l'aspect d'un cercueil, et qui sont décrits comme étant des cristaux de phosphate ammonico-magnésiaque. Jusqu'à présent, on ne leur a encore attribué aucune signification biologique.

Quand, à l'urine humaine qui vient d'être émise, ou qui, bien qu'étant émise depuis quelque temps, n'a pas encore, pour diverses raisons, ressenti la fermentation ammoniacale, on ajoute directement l'ammoniaque, on a également la formation d'un précipité.

Les caractères microscopiques de ce précipité ont été étudiés en 1911 par le Dr. G. Avite (2), qui était alors mon assistant. Les recherches, autant que je sache, ne furent pas poursuivies, peut-être parce qu'il put sembler que la morphologie, par lui relevée, des cristaux et des agrégats cristallins formant le précipité susdit, était, elle aussi, sans aucune signification biologique. Les recherches d'Avite prirent origine du fait que, quelque temps auparavant, et précisément en 1909, il m'était arrivé, dans l'analyse de certaines

(1) *Riforma medica*, anno XXXIV, n. 20.

(2) G. AVITE, *Sul precipitato ammoniacale delle urine* (Boll. della Soc. Med. Chir. di Modena, XIV, 1911-1912, et Arch. ital. de Biol., t. LVII, p. 397).

urines, de rencontrer un matériel protéique différent de ceux qu'on avait précédemment décrits et qui paraissait pouvoir être identifié comme un histone (1). Comme, entre autres choses, le mode de se comporter de l'histone envers l'ammoniaque était caractéristique, je m'étais alors occupé du précipité qu'on obtenait de cette urine au moyen du traitement par le réactif susdit, et, tandis que je m'attendais à le voir constitué de cristaux habituels de phosphate ammonico-magnésiaque et de granules ou flocons amorphes du matériel organique, je trouvai, dans le champ microscopique, des agrégats cristallins particuliers.

Il résultaient de la soudure, sur un centre commun, de six éléments, très semblables entre eux, disposés symétriquement comme les rayons d'une étoile. Chaque élément ou rayon, comme on voudra l'appeler, avait l'aspect d'une feuille de fougère et, semblablement, laissait voir une nervure axile résultant de l'alignement d'une quantité de petits cristaux polyédriques. Sur les deux flancs de la nervure venaient se disposer perpendiculairement, ou obliquement, des cristaux de dimensions plus grandes: quelques-uns à lamelle, disposés vers l'extrémité périphérique de la nervure; d'autres plus ou moins régulièrement prismatiques adossés les uns aux autres en séries successives, de manière à former un bord dentelé (fig. 1).

A côté des agrégats cristallins à six rayons, que nous venons de décrire, se rencontraient des formations plus petites (fig. 1 - *b, c, d*), qui doivent être considérées comme des fragments d'agrégat plus complexe, délicat et fragile, ou bien des produits incomplets du développement de la forme plus parfaite (Microscope Himmler, obs. 7, oc. 4).

Je décrivis alors brièvement ces agrégats et j'en fis même une reproduction microphotographique, qui, à dire vrai, n'était capable de donner qu'une pâle idée de leur élégance respective.

(1) E. CAVAZZANI, *Istone nelle urine* (*Atti dell'Acc. di Ferrara*, 1909, et *Arch. ital. de Biol.*, t. LIII, p. 13). Voir aussi: E. CAVAZZANI, *Contributo alla circolazione del calcio* (*Atti dell'Acc. di Ferrara*, 1908, et *Arch. ital. de Biol.*, t. L, p. 113). — A. MONTEMEZZO, *Sulla presenza dell'istone nelle urine umane* (*La Clinica medica italiana*, 1911).

E. CAVAZZANI, *Sulle forme cristalline che si ricavano dalle soluzioni di fosfato monobasico di calcio e di cloruro di magnesio in presenza di colloidi* (*Arch. di Fisiologia*, vol. VIII, p. 187).

E. CAVAZZANI, *Vario modo di cristallizzare del fosfato ammonico magnesiaco in presenza di colloidi* (*Boll. della Soc. Med.-Chir. di Modena*, XIV, 1911, et *Arch. ital. de Biol.*, t. LVIII, p. 61).

Avite constata que toutes les urines ne donnent pas, avec le traitement par l'ammoniaque, ces agrégats cristallins, et, sur 57 personnes, d'âge et de sexe différents, il les rencontra, chez quatre, d'une manière intermittente, plus constamment chez une, désignée par les initiales R. et M., correspondant à celles d'un étudiant d'alors, R. Muzzioli, plus tard mon collaborateur, et que la mort par consommation enleva trop vite à la science. Dans les autres urines, on trouva des agrégats cristallins, également en forme d'étoiles, mais différant, par leur notable petitesse, des cristaux en forme d'aiguilles, de civière, de lamelles, de prismes, simples ou géminés, formes qui, maintenant ne nous intéressent plus, de même qu'il n'y a nul intérêt à rappeler ici d'autres groupes de recherches, émanant des faits exposés plus haut et ayant pour but, d'un côté, de confirmer la nature du matériel protéique trouvé dans les urines, et, de l'autre, d'étudier les influences, jusqu'alors presque ignorées, du matériel colloïde sur les processus de cristallisation.

Il convient de rappeler, au contraire, que les agrégats cristallins indiqués plus haut, autant que les recherches bibliographiques instituées ont permis de l'établir, furent décrits, pour la première fois par Robin et Verdeill dans leur classique traité (1), puis successivement dessinés ça et là dans quelque autre traité. Personne, cependant, ne s'est occupé, jusqu'à présent, d'en établir exactement la nature chimique et la signification biologique. Robin et Verdeill avertissaient qu'ils les avaient obtenus de l'urine concentrée au moyen de l'évaporation; Landois (2) les décrit comme des cristaux incomplètement développés de phosphate ammonico-magnésiaque; R. Brandeis (3) les présente comme une forme rameuse rare du même sel. Mon concept, que la formation de ces agrégats cristallins est plus complexe, a déjà été exposée dans mes mémoires cités plus haut, mais avec les réserves voulues, qui, ne permettant pas une affirmation précise, laissaient encore planer une grande obscurité sur les problèmes, déjà indiqués, de la nature chimique et de la respective signification biologique.

J'ai repris depuis peu l'étude de cette question, alors que, dans une question médico-légale militaire, j'ai dû soumettre à une analyse l'urine d'une recrue qui se prétendait diabétique, tandis que les réactions ordinaires de la glycose restaient négatives. Cette

(1) C. ROBIN et F. VERDEILL, *Traité de Chimie anatomique et physiologique*, Paris, 1853.

(2) L. LANDOIS, *Lehrbuch der Physiologie des Menschen*, Wien, 1880, p. 257.

(3) R. BRANDEIS, *L'urine normale et pathologique*, Paris, 1914, p. 289.

urine demeura longtemps abandonnée à elle-même sans présenter de fermentation ammoniacale et elle subit un trouble progressif sans perdre un certain degré d'acidité et sans que, dans le sédiment on trouvât des cristaux. L'adjonction d'ammoniaque rendit le trouble plus important et l'examen microscopique porta de nouveau sous mes yeux les cristaux en forme d'étoiles. L'abondance du matériel m'induisit à revenir sur la question.

Ayant recueilli une certaine quantité d'urine de la recrue susdite — qui, plus tard, fut reconnue affectée de glycosurie alimentaire, d'oxalurie et de névrose — je filtrai soigneusement cette urine et je la traitai par un excès d'ammoniaque. Au bout de quelques heures, le précipité, débarassé par décantation du liquide sur-jacent, fut lavé à plusieurs reprises à la centrifuge avec de l'eau ammoniacale. Successivement on fit, sur ce précipité, la réaction de Millon et la réaction xantho-protéique, pour constater que, comme dans les recherches précédentes, le précipité contenait de la matière organique protéique. A une partie du précipité, délayé dans de l'eau distillée, on ajouta quelques gouttes de la solution de nitrate acide de mercure: le liquide subit d'abord un plus grand trouble, puis il s'éclaircit, tout en conservant quelques flocons, qui, sous l'action de la chaleur, augmentèrent de volume et, de blancs qu'ils étaient, devinrent ensuite blanc rosé et enfin roses, s'amasant en petites masses à la superficie du liquide. En répétant plusieurs fois cet essai, on put observer parfois que la coloration des flocons tardait à apparaître et que, en laissant refroidir, ils se réunissaient au fond de l'éprouvette.

La réaction xanthoprotéique, elle non plus, n'était pas très rapide et elle était accompagnée de la formation d'un précipité gélatineux, quand l'ammoniaque l'emportait sur l'acidité du milieu.

La combustion d'une autre partie du précipité laissait un abondant résidu de cendres.

Ces premières recherches confirmaient donc le concours, dans la constitution du précipité, d'un matériel protéique et de matériel inorganique; le retard des réactions caractéristiques du premier matériel, lesquelles, notoirement, sont rapides quand on opère sur des protéines libres, permettait de penser qu'on était peut-être en présence d'un mélange accidentel de ces matériaux, et rien de plus. Persistant dans cette idée, on disposa un nouveau plan de recherches: s'il s'était agi d'un simple mélange de matériel cristallisable, en faisant dissoudre le précipité dans un milieu adéquat et en reprécipitant avec de l'ammoniaque, on aurait, probablement du moins, recouvré des formes cristallines égales aux précédentes;

si, au contraire, entre les deux matériels, organique et inorganique, il y avait eu quelque lien plus intime, celui-ci, sous l'action du solvant, aurait pu se briser, donnant lieu à des modifications, plus ou moins appréciables, de l'habitus des cristaux dans la nouvelle précipitation.

Conséquemment, une partie du précipité ammoniacal, lavé à plusieurs reprises, fut mis à dissoudre avec une quantité modérée d'acides: acide acétique, acide chlorhydrique, acide nitrique, acide sulfurique et acide phosphorique. L'acide fut ajouté goutte à goutte, jusqu'à ce que la suspension du précipité dans de l'eau distillée s'éclaircît complètement; puis on filtra et l'on ajoutait l'ammoniaque goutte à goutte, jusqu'à la disparition d'un nouveau précipité.

L'habitus des nouveaux cristaux apparut toujours plus ou moins modifié.

De la solution en acide acétique, on récupéra des cristaux en forme d'étoiles; mais ils étaient irréguliers, avec une réduction de l'aspect frangé et de la nervure axile des bras ou rayons, comme on voudra dire. Avec ces cristaux, comme le démontre la figure 2, on trouva ça et là de petits groupes de cristaux polyédriques, sur le type des cristaux de phosphate ammonico-magnésiaque du sédiment urinaire, entourés par un petit halo de granules amorphes.

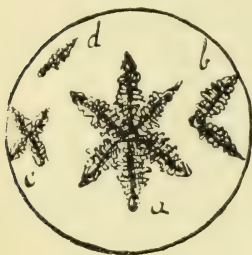


Fig. 1.



Fig. 2.



Fig. 3.

De la solution en acide chlorhydrique, on récupéra des agrégats cristallins tels qu'ils sont reproduits dans la figure 3, c'est-à-dire ayant encore la forme d'étoiles et relativement réguliers, mais avec une superficie plus homogène, attribuable à une fusion des tout petits éléments en masse plus compactes, avec formation de polyèdres plus volumineux. Ça et là des granules amorphes.

De la solution en acide nitrique on récupéra des cristaux sous-prismatiques, trapézoïdes isolés ou réunis de diverse manière, très

différents, dans leur habitus général, de ceux qui ont été précédemment décrits.

De la solution en acide sulfurique, on obtint des résultats divers, suivant qu'on employa une solution ténue (décinormale), ou l'acide concentré. Dans le premier cas, l'adjonction d'ammoniaque détermina des formes variées (fig. 4), c'est-à-dire de typiques cristaux du phosphate ammonico-magnésiaque, avec, autour, un halo de précipité amorphe (*a*), des agrégats cristallins polyédriques moins réguliers, des formes en étoile avec des bras plus subtils ou moins développés comparativement aux premières, avec un aspect prismatique prononcé, entourées elles aussi d'un halo constitué par du précipité amorphe (*b* et *c*) et enfin des cristaux avec nervure axiale et contour lamellaire (*d*). En employant, au contraire, l'acide sulfurique concentré, l'ammoniaque donnait un précipité constitué par de petits prismes irréguliers isolés et par des polyèdres plus grands géminés, tels qu'on les voit dans la figure 5.

De la solution en acide phosphorique, l'ammoniaque reprécipitait des agrégats cristallins polymorphes caractérisés principalement par des rosettes ayant douze cristaux (fig. 6).



Fig. 4.

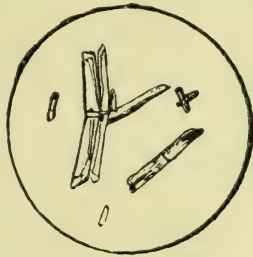


Fig. 5.

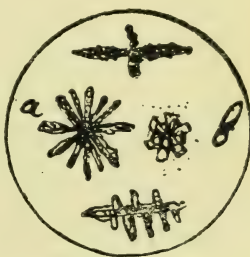


Fig. 6.

Ces expériences démontraient un divers degré d'endommagement de l'agrégat cristallin initial, par l'action des divers acides : minime pour l'acide acétique, plus grand pour les autres. Les acides légers laissaient reprécipiter quelquefois le phosphate ammonico-magnésiaque sous la forme de cercueil, au lieu de la forme d'étoile ; l'acide phosphorique augmentait le nombre des rayons dans l'agrégat, en le portant au double, mais il en supprimait la forme en feuille de fougère.

L'interprétation de ce qui précède était difficile.

Pensant qu'il pouvait s'agir, pour les acides légers, d'une séparation, d'avec le matériel inorganique, d'une substance organique

protéique, on fit dissoudre une certaine quantité du précipité dans de l'acide acétique et on soumit à la dialyse. Au bout de huit heures, on constata que l'adjonction d'ammoniaque dans la partie restée dans le sachet faisait précipiter encore des agrégats cristallins en forme d'étoiles à six rayons; mais chacun de ceux-ci apparaissait aminci. Dans le liquide du dialyseur, on trouva que l'adjonction de l'ammoniaque donnait un précipité amorphe. Le même liquide abandonné à lui-même se troublait, donnait lieu à la formation de flocons, qui, traités par le réactif de Millon à chaud, rougissaient.

L'hypothèse exposée plus haut venait à être appuyée, en quelque manière, par ce passage, à travers du parchemin, d'un matériel protéique, qui pouvait être sur le type des peptones et des histones.

Mais ces observations ultérieures elles-mêmes n'arrivaient pas à fournir une signification précise, parce que, comme on ne partait pas d'un précipité composé de seuls agrégats cristallins en forme d'étoiles, mais d'un précipité mixte, il n'était pas exclu que la substance protéique fût présente accidentellement.

L'hypothèse se présentait aussi que l'agrégat en forme d'étoile dépendît de rapports quantitatifs entre les sels de magnésium et de calcium présents dans l'urine; mais des recherches faites dans le but d'établir ces rapports ne donnaient pas des garanties suffisantes, pour les mêmes raisons déjà exposées plus haut.

Il ne restait d'autre moyen que de recourir au microscope, en multipliant les tentatives de reconstruction artificielle des cristaux en forme d'étoiles.

Dans un de mes précédents travaux, j'ai étudié les modifications que subit l'habitus cristallin par suite de la présence de diverses substances protéiques. Je suis parti d'abord d'un mélange de chlorure de magnésium et de phosphate monobasique de calcium en solution aqueuse, que je traitais ensuite avec de l'ammoniaque.

J'ai opéré ensuite avec une solution de phosphate de magnésium, parce que la cristallisation n'était pas assez régulière. A cause du peu de solubilité de celui-ci dans l'eau distillée, je n'ai pu avoir une concentration supérieure à 0,62 pour cent; mais celle-ci me donnait une cristallisation régulière, qui m'a permis de faire diverses expériences.

L'adjonction d'ammoniaque à cette solution détermine la formation de cristaux tels que ceux qu'on voit dans la figure 7, et qui se déforment sensiblement en présence, spécialement, de caséine et de peptone. Leur caractère est d'avoir, d'un seul côté, la déposition des cristaux sur l'axe longitudinal de l'agrégat. Dans

les nouvelles recherches, je me suis servi de nouveau du chlorure de magnésium, mais, au lieu du phosphate monobasique de calcium, j'ai mélangé une solution d'acide phosphorique. J'ai préparé une solution de chlorure de magnésium à 10 %, et une autre solution d'acide phosphorique à la densité de 1,70, dix volumes dans cent d'eau distillée. A quatre cm³ de la première, on ajouta, dans diverses éprouvettes, une, deux, trois, quatre, cinq gouttes, et plus, de la solution d'acide phosphorique. Après avoir agité, on ajouta trois gouttes d'ammoniaque en agitant encore brièvement. J'ai observé ce qui suit :

1° En traitant par 4 cm³ de la solution de chlorure de magnésium, à laquelle on a ajouté une goutte de la solution d'acide phosphorique, il se produit un trouble avec formation de cristaux très menus à forme un peu irrégulière, plutôt quadrangulaire, qui ont une tendance particulière à s'aligner en files rectilignes dans le champ du microscope. Corrélativement à cela, dans le tube d'essai, on voit le trouble se condenser en une espèce de toile d'araignée. Avec le temps, il se produit des cristaux de plus grande dimension, présentant le type de lames quadrangulaires avec des bords déchiquetés et avec deux diagonales peu marquées (fig. 8).

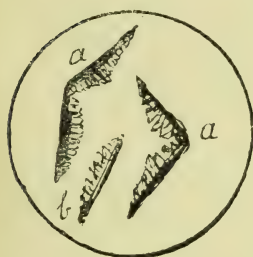


Fig. 7.



Fig. 8.



Fig. 9.

2° En traitant par une égale quantité de la solution de chlorure de magnésium, avec deux gouttes d'acide phosphorique, on a des agrégats cristallins de plus grandes dimensions que les précédents et qui se développent assez rapidement. Ces agrégats sont constitués par deux axes qui se croisent, ou plus exactement par quatre agrégats secondaires présentant une cristallisation axile longitudinale avec déposition bilatérale de cristaux lamellaires. Les quatre agrégats apparaissent comme soudés sur un centre commun: ils ont un aspect qui rappelle celui d'une feuille de fougère ou d'*asparagus plumosus*, par l'uniformité, la symétrie

et la délicatesse de ses franges; ils sont, chacun séparément, très semblables aux correspondants agrégats des cristaux en forme d'étoiles décrits plus haut, obtenus des urines humaines (fig. 9).

3° En traitant par la solution, avec adjonction de trois ou quatre gouttes de la solution d'acide phosphorique, on voit apparaître des agrégats cristallins semblables aux précédents; toutefois l'ensemble des franges acquiert un aspect pour ainsi dire plus coupant, de manière à pouvoir être comparé à une scie plutôt qu'à une feuille de fougère. Souvent les dimensions de tout l'agrégat sont aussi plus grandes.

4° En traitant par la solution avec cinq gouttes et plus, la cristallisation devient irrégulière; les petits cristaux qui concourent à la formation des agrégats sont plus nettement polyédriques; le nombre des agrégats secondaires s'accroît.

De ce qui a été dit, et a été contrôlé nombre de fois, il résulte que la forme des agrégats cristallins de phosphate ammoniacomagnésiaque, originellement déterminée par une particulière tendance des différents cristaux à se disposer en ligne, est influencée par le degré de concentration de la solution du phosphate de magnésium. Si l'on veut appeler *optimum* la forme qui est plus régulière, on peut dire que l'*optimum* de concentration pour l'obtenir est constitué par le mélange de 4 cm³ de solution de chlorure de magnésium avec deux gouttes de solution d'acide phosphorique aux titres indiqués, ou, autrement, dans les rapports de 40:1.

De quelques urines de l'homme, on obtient, avec l'adjonction d'ammoniaque, des cristaux parfaitement égaux.

Au milieu des agrégats cristallins à quatre rayons, décrits plus haut, apparaît parfois quelque formation incomplète, qui laisse entrevoir une association d'agrégats secondaires au nombre de six; toutefois je ne suis pas parvenu à avoir, dans les conditions d'expérience ci-dessus mentionnées, des cristaux en forme d'étoiles semblables à ceux qui ont été obtenus des urines diabétiques.

En tenant compte de ce que nous avons exposé plus haut, soit à propos des réactions de Millon, de la xanthoprotéine et du biurète, obtenues du précipité, soit à propos des résultats de la dialyse de la solution de ce dernier dans l'acide acétique, j'ai institué des recherches ultérieures en mettant en contact avec les réactifs susdits quelques protéines, et précisément la caséine et la peptone; cette dernière ajoutée directement, la première traitée préventivement par la solution d'acide phosphorique. De cm³ 4 de solution de chlorure de magnésium additionnés de deux gouttes de solution d'acide phosphorique, plus une goutte de solution sa-

turée de caséine dans le même acide, j'ai obtenu des agrégats cristallins à six rayons avec rosette centrale, comme ceux qui avaient été obtenus des urines diabétiques. La cristallisation n'était pas toute sur ce type; mais elle était assez fréquente parmi d'autres cristaux du type sur quatre rayons. Du mélange contenant de la peptone, j'obtins plus souvent des agrégats à six rayons.

La présence de protéines dans le milieu favorise donc la formation d'agrégats en forme d'étoiles.

On a répété les recherches dans des urines qui, à la suite de l'adjonction d'ammoniaque, ne donnaient que de petits cristaux isolés; après y avoir versé de la solution de chlorure de magnésium avec de l'acide phosphorique et de la caséine, on obtint encore, par le traitement avec l'ammoniaque, la formation de cristaux en forme d'étoiles.

Il me sembla alors avoir suffisamment atteint la preuve expérimentale pour pouvoir dire que les cristaux en forme d'étoiles contenus dans l'urine sont des agrégats de phosphate ammonico-magnésiaque, qui se forment, lorsque le phosphate de magnésium a une concentration déterminée, avec le concours d'un matériel protéique, lequel est peut-être un histone, ou un autre corps sur le type des nucléalbumines ou des globulines.

Cela étant donné, la recherche de ces cristaux peut servir pour des études préliminaires sur l'échange du magnésium, leur présence étant l'indice d'une perte de phosphate de magnésium supérieure à la normale.

Alors que ce travail était terminé, il m'est parvenu, pour l'analyse, d'autre urine d'une personne (un officier supérieur de notre armée) qui présentait une glycosurie alimentaire. L'ammoniaque provoquait, dans cette urine, la formation des cristaux en forme d'étoiles décrits plus haut. Le précipité ammoniacal recueilli sur le filtre et longuement lavé avec de l'eau distillée fut redissous avec une adjonction d'acide acétique; le liquide filtré fut soumis à la dialyse pendant 16 heures; l'adjonction d'ammoniaque à la partie restée dans le parchemin détermina la formation de cristaux à quatre axes longitudinaux, avec déposition bilatérale de cristaux très menus, de manière que chaque agrégat secondaire ressemblait, non à une feuille de fougère, mais à un petit rameau de cyprès; l'adjonction d'ammoniaque au liquide au delà du parchemin, y a déterminé la formation de cristaux dont un seul axe est flanqué d'ailettes parfois plus, parfois moins manifestes, et de cristaux dans lesquels les ailettes constituaient une espèce de rosette ayant

à côté d'elle un cristal sur le type de ceux qui ont déjà été décrits, avec la seule différence que leur aspect était plus nettement lamellaire.

Ce précipité cristallin, recueilli sur un filtre traité par les réactifs de Millon, s'y est d'abord dissous entièrement, puis, sous l'action du chauffage, a laissé séparer de fins flocons qui se sont colorés en rose.

Ce qui est exposé plus haut, coïncidant en partie avec ce qui avait déjà été vu auparavant, démontre que, à la constitution des agrégats cristallins, concourt, avec le phosphate de magnésium, une partie organique de nature protéique; quant au fait que la forme des cristaux obtenus séparément, après la dialyse, ressemble exactement à ceux qu'on peut reproduire artificiellement, en traitant, avec de l'ammoniaque, une solution de phosphate de magnésium dans laquelle il y ait de la caséine, il nous incline à croire que la protéine pourrait être plus probablement une nucléalbumine, qui, en combinaison avec le magnésium, aurait une aptitude à dialyser, et, corrélativement, à passer à travers le filtre rénal.

Recherches expérimentales *sur deux nouveaux anesthésiques locaux* (1)

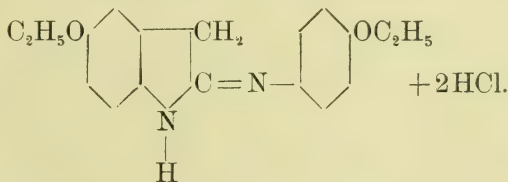
par le Prof. A. VALENTI,

Directeur de l'Institut de Pharmacologie expérimentale et de Matière Médicale
de l'Université de Cagliari.

(RÉSUMÉ DE L'AUTEUR)

Comme l'anesthésie locale acquiert tous les jours une plus grande importance dans la pratique chirurgicale, le pharmacologiste ne peut faire autrement que de s'intéresser à l'étude de tout nouveau médicament qui semble répondre à cette indication, spécialement lorsqu'il est dû à la science et à l'industrie nationales. Aussi c'est très volontiers que j'ai étudié deux médicaments que R. Lepetit (2) a obtenus d'une base dérivée de la Névraltéine, qui, soit en vertu de sa constitution chimique, soit à la suite de quelques expériences d'orientation, semblait jouir d'une action anesthésique locale. De cette base, Lepetit a préparé le chlorhydrate et son dérivé méthylique; et ce sont précisément les médicaments que j'ai étudiés.

Le chlorhydrate qui se présente sous forme de petites aiguilles un peu jaunes, de saveur légèrement amère, très peu soluble dans l'eau froide, plus soluble dans l'eau chaude (gr. 0,1 : 100 à 37° et gr. 1 : 100 à 100°), a pour formule brute $C_{18}H_{20}O_2N_2 \cdot 2HCl$ et pour probable formule de constitution :

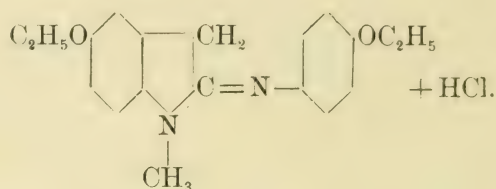


(1) *Archivio di Farmacol. sperim. e Scienze affini*, anno XVII, vol. XXV, 1918.

(2) R. LEPETIT, *Rendiconti della R. Accad. dei Lincei*, vol. XXVI, serie 5^a, 1^o sem., fasc. 2^o e 3^o.

Son dérivé méthylrique se présente, lui aussi, sous forme de fines aiguilles légèrement jaunâtres, de saveur amère très désagréable, mais il est beaucoup plus soluble dans l'eau. A 0°, il s'en dissout déjà environ 1 gramme et demi sur 100; à 37°, il s'en dissout gr. 7,8 : 100, et, à 100°, gr. 95,4 : 100.

Il a pour formule brute $C_{19}H_{22}O_2N_2.HCl$, et pour probable formule de constitution :



D'après des essais préliminaires sur la muqueuse conjonctivale et orale, sur la peau privée d'épiderme, au moyen d'injections intradermiques et hypodermiques de solutions à diverse concentration, m'étant convaincu que, en réalité les deux médicaments jouissaient d'une action anesthésique locale, j'entrepris immédiatement d'en établir la toxicité.

Toxicité. — Les animaux de recherche furent les cobayes, les lapins, les chiens et les chats, et l'administration des médicaments fut faite par voie hypodermique, endopéritonéale et endoveineuse, parce que les deux médicaments étant très peu toxiques par la voie orale, il m'aurait fallu, pour les expériences, une quantité de substance que je ne possédais pas.

En effet, chez un chat de gr. 1900, l'administration, par la bouche, d'un gramme de base anesthésique ne donna lieu à aucune apparente manifestation pharmacologique.

Dose mortelle en gr. et par kilogr. d'animal.

Injections hypodermiques.

Animal	Stovaine	Novocaïne	Chlorhydrate base anesthésique	Méthyl-dérivé chlor. base anest.
Cobaye	0,21	0,48	0,65	0,53
Lapin	0,16	0,40	0,57	0,45
Chien	0,15	0,26	0,32	0,29
Chat	0,18	0,30	0,50	0,42.

Injectons endopéritonéales.

Animal	Stovaine	Novocaïne	Chlorhydrate base anesthésique	Méthylldérivé chlor. base anest.
Cobaye	0,16	0,30	0,51	0,44
Lapin	0,12	0,36	0,46	0,41
Chien	0,10	0,21	0,26	0,23
Chat	0,10	0,21	0,26	0,24.

Injectons endoveineuses.

Lapin	0,029	0,064	0,070	0,066
Chien	0,018	0,041	0,052	0,048
Chat	0,017	0,042	0,063	0,051.

Dans le tableau suivant, j'ai transcrit les données obtenues dans une étude comparative ayant pour but d'établir la dose *minimum* des deux médicaments capables de provoquer les phénomènes généraux.

Injectons hypodermiques.

Animal	Chlorhydrate base anesthésique	Méthylldérivé chlorhydr. base anest.
Cobaye	0,49	0,42
Lapin	0,41	0,33
Chat	0,24	0,18
Chien	0,15	0,12.

Injectons endoveineuses.

Lapin	0,035	0,027
Chien	0,011	0,008
Chat	0,011	0,009.

Il ressort donc, de ces recherches, que chacun de ces deux médicaments est très peu toxique, quand il n'est pas injecté directement dans le sang; que le plus inoffensif des deux est le chlorhydrate de la base anesthésique, bien que le méthylldérivé

ait une toxicité encore moindre que la novocaïne elle-même, et que, enfin, entre la dose toxique et la dose mortelle, il y a une différence digne de remarque, pour les deux médicaments.

Toutefois, si tout cela constitue déjà un notable avantage pour des anesthésiques locaux, il faut cependant, pour en établir l'utilité pratique, bien préciser la solution *optimum* pour l'anesthésie, en tenant compte, non seulement de l'intensité et de la durée de l'anesthésie, mais aussi de l'action locale du médicament, et en recherchant quelles sont les modifications qu'il peut produire sur les vaisseaux sanguins et sur la circulation. Et ce sont précisément ces divers problèmes que j'entrepris de résoudre.

Pour l'étude de la solution anesthésique *optimum*, j'exécutai trois ordres de recherches :

1° sur l'œil, en étudiant le réflexe cornéal et la sensibilité de la conjonctive;

2° sur les grenouilles privées du cerveau, soit en étudiant, avec une solution diluée d'acide acétique, le retard des réflexes dans des membres plongés dans une solution anesthésique — en tenant compte de la durée d'immersion et du retard dans le réflexe (méthode de Turk) — soit en essayant l'intensité de l'anesthésie avec des solutions d'acide acétique à diverse concentration;

3° sur le sciatique mis à découvert et anesthésié chez des grenouilles et des lapins, en déterminant, pour les grenouilles, le retard ou la disparition des réflexes au pincement des membres respectifs, et, pour les lapins, en étudiant la modification de l'excitabilité électrique aux courants induits et en établissant successivement si le lavage rétablissait — et en combien de temps — l'excitabilité nerveuse normale.

Recherches sur l'œil de lapin et de chat.

Les expériences furent faites comparativement avec les deux médicaments, en en instillant des solutions équimoléculaires respectivement dans les deux yeux.

En fixant le maximum de l'anesthésie, on tenait compte de la disparition du réflexe cornéal et de l'insensibilité à la piqure de la conjonctive. Pour avoir des termes de comparaison très précis, on instilla toujours un nombre égal de gouttes, huit.

Les solutions les plus concentrées furent préparées à chaud et instillées tièdes.

Dans le tableau suivant est rapportée la moyenne des résultats obtenus de nombreuses expériences :

	Titre de la solution ‰	Commencement anesthésie après minutes	Maximum anesthésie après minutes	Durée anesthésie minutes	Observations
Chlorhydrate de la base anesthésique	0,498	1'	1'50"	28'	Forte opacité cornéale avec formation d'écume blanche; rougeur de la conjonctive.
	0,249	1'50"	2'20"	25'	Action locale encore notable.
	0,124	2'	2'50"	21'	Très léger trouble cornéal, légère hyperhémie conjonc.
	0,062	2'40"	3'	19'	Très légère hyperhémie de la conjonctive.
	0,031	3'	3'50"	16'	Aucune action locale.
	0,016	3'50"	4'15"	14'	
	0,008	—	—	—	Ne provoque plus une anesthésie complète.
Méthyl-dérivé du chlorhydr. de la base anesthésique	0,519	1'30"	2'	22'	Obscurcissement de la cornée; hyperhémie conjonctivale.
	0,259	2'	2'50"	19'	Très léger trouble de la cornée, notable hyperhémie de la conjonctive.
	0,129	2'40"	3'	15'-17'	Légère hyperhémie conjonct.
	0,064	3'20"	4'	15'	Aucune action locale.
	0,032	3'50"	4'30"	11'	
	0,016	4'20"	5'	12'	
	0,008	—	—	—	On n'obtient plus une anesthésie complète.

Lorsque les médicaments sont également répandus, l'anesthésie commence sur la cornée, pour s'étendre ensuite à la conjonctive.

Dans des solutions équimoléculaires, les deux médicaments, qui ne présentent pas de différence notable relativement au pouvoir anesthésique (tout au plus l'action du méthylldérivé semble-t-elle plus prompte à se manifester, mais aussi à disparaître), en montrent au contraire une assez sensible dans l'action locale. En effet, tandis que le chlorhydrate de la base anesthésique, dans les solutions plus concentrées (0,498‰), provoque, non seulement sur les yeux laissés ouverts, mais aussi sur ceux qui sont protégés par de la ouate mouillée, une notable opacité cornéale et la formation d'une épaisse écume blanchâtre (dans laquelle, à l'examen microscopique, se révèlent de nombreux détritits épithéliaux), le méthylldérivé, au contraire, ne provoque, avec la même concentration moléculaire, qu'une légère et fugace opacité cornéale.

Il est à observer, cependant, que même l'opacité cornéale plus grave, produite par les concentrations plus grandes, disparaît, au bout de deux heures; les troubles légers disparaissent en 30-45 minutes.

Chez les animaux, la solution anesthésique *optimum* pour l'œil est, pour le chlorhydrate, la solution moyenne de gr. 0,10-0,20‰, et, pour le méthylldérivé, celle de gr. 0,20-0,30, en en instillant quelques gouttes seulement.

Expériences sur la modification de l'activité réflexe chez les grenouilles privées du cerveau.

Pour des raisons faciles à comprendre, j'ai fait des expériences dans les limites seulement de la solubilité à froid des deux médicaments, et, dans le but d'établir une plus exacte graduation de l'anesthésie, j'ajoutai, aux recherches avec la méthode de Turck, la détermination du degré de solution d'acide acétique capable de provoquer encore une réaction de défense, en en appliquant deux gouttes sur le membre anesthésié.

Ici encore je rapporte, dans le tableau suivant, la moyenne des résultats obtenus dans diverses expériences faites avec des solutions équimoléculaires des deux médicaments.

Chlorhydrate base anesthésique.

Titre de la solution ‰	Durée de l'immersion en minutes	Retard du réflexe après pincement en secondes	Titre de la solution d'ac. acétique ‰	Observations
0,049	2'	8"	1	
	4'	26"	2,5	
	5'	—	10	Insensibilité au pincement s'étendant à tous les membres.
0,039	2'	8"	1,50	
	4'	22"	3	
	5'	36"	8	
	7'	—	12	Idem.
0,029	2'	4"	1,50	
	4'	18"	2,50	
	6'	36"	8	
	8'	—	10	Idem.
0,019	2'	—	—	Sensibilité normale.
	4'	6"	—	Sensibilité à une solution d'acide acé- tique inférieure à 1 ‰.
	6'	18"	1,50	
	8'	26"	6	
	10'	—	10	Insensibilité étendue à tous les membres.
0,009	2'	—	—	Sensibilité normale.
	4'	—	—	Idem.
	6'	8"	1,50	
	8'	19"	2	
	10'	—	6	Insensibilité au pincement du membre anesthésié.
0,045	15'	—	10	Insensibilité dans tous les membres.
	2'	—	—	Sensibilité normale.
	4'	—	—	Idem.
	6'	—	—	Encore sensible.
	10'	22"	2,5	
	15'	38"	3,5	
	18'	—	8	Insensibilité au pincement du membre anesthésié.
	23'	—	10	Insensibilité étendue à tous les membres.

Méthyl-dérivé du chlorhydrate de la base anesthésique.

Titre de la solution ‰	Durée de l'immersion en minutes	Retard du réflexe après pincement en secondes	Titre de la solution d'ac. acétique ‰	Observations
0,051	2'	10"	1	
	4'	21"	3	
	5'	—	10	Insensibilité au pincement s'étendant à tous les membres.
0,041	2'	10"	2	
	4'	25"	3	
	5'	36"	8	
	7'	—	10	Idem.
0,031	2'	6"	1,50	
	4'	12"	2,50	
	6'	38"	5	
	7'	—	8	Idem.
0,021	2'	—	—	Sensibilité normale.
	4'	5"	1,50	
	6'	22"	3	
	8'	38"	6	
0,011	10'	—	8	Insensibilité étendue à tous les membres.
	2'	—	—	Sensibilité normale.
	4'	—	—	Idem.
	6'	9"	2	
	8'	16"	3	
	10'	38"	5	
	15'	—	10	Insensibilité au pincement du membre anesthésié.
	18'	—	—	Insensibilité dans tous les membres.
0,005	2'	—	—	Sensibilité normale.
	4'	—	—	Idem.
	6'	—	—	Idem.
	10'	18"	3	
	15'	28"	4	
	18'	—	6	Insensibilité au pincement du membre anesthésié.
	23'	—	10	Insensibilité étendue à tous les membres.

Ces recherches confirment la notable activité anesthésique des deux médicaments; mais ce qui, surtout, est mis en évidence, c'est que l'anesthésie est moins en rapport avec le titre de la solution du médicament qu'avec la durée du contact.

En outre, on n'a pas observé, dans ces recherches, de différences sensibles entre le chlorhydrate de la base et le méthylldérivé, en dehors, peut-être, d'une plus énergique et plus durable action du chlorhydrate, spécialement dans la solution plus concentrée.

Quoi qu'il en soit, des solutions très diluées (en moyenne de gr. 0,10 %) des deux médicaments sont évidemment déjà capables de donner, après quelques minutes de contact avec les tissus perméables aux liquides aqueux, une anesthésie assez notable.

Expériences sur le sciatique de grenouille.

Après avoir préparé le sciatique des deux membres et l'avoir isolé avec une lame de gutta-percha, on prenait un des nerfs comme contrôle, en faisant tomber dessus, goutte à goutte, de la solution physiologique, tandis que, sur l'autre, on faisait tomber, goutte à goutte également, la solution physiologique de l'anesthésique, enveloppant ensuite l'un et l'autre nerf avec de la ouate imprégnée des solutions respectives. On essayait l'excitabilité réflexe en stimulant les extrémités digitales de la grenouille, soit en les pinçant, soit en y versant deux gouttes de solutions diversement concentrées d'acide acétique.

Les solutions anesthésiques étaient équimoléculaires.

Les nombreuses expériences faites de cette manière ont démontré que, tandis que le pouvoir anesthésique des solutions équimoléculaires, à faible concentration, des médicaments étudiés, atteint son *maximum* dans le chlorhydrate de la base anesthésique, pour diminuer ensuite dans le méthylldérivé, dans la stovaïne et la novocaïne, le rétablissement de la fonction nerveuse a lieu plus facilement avec la novocaïne, moins avec le méthylldérivé et subit un plus grand retard encore avec le chlorhydrate de la base anesthésique et avec la stovaïne.

Ces résultats ont trouvé une confirmation dans ceux qu'on a obtenus des expériences rapportées dans le chapitre suivant.

Expériences sur l'excitabilité électrique du sciatique du lapin.

Dans les expériences qui vont être rapportées, on transcrit seulement, par brièveté, la diminution *maximum* de l'excitabilité

obtenue après l'anesthésie et les modifications consécutives aux divers lavages avec de la solution physiologique.

Tableau I. — Lapin du poids de kg. 1,420.

Sciatique droit (S. D.). Solut. chlorhydrate base anesthésique, gr. 0,033 : 100.

Sciatique gauche (S. G.). Solution novocaïne, gr. 0,027 : 100.

S. D.		S. G.		Observations
Temps heures et minutes	Distance des bobines en mm.	Temps heures et minutes	Distance des bobines en mm.	
10,35'	360	10,40'	375	Normale.
10,36'	—	10,45'	—	Anesthésie des nerfs.
11,26'	210	12,1'	302	
11,32'	—	12,5'	—	Lavage abondant.
12,15'	240	12,43'	345	
13,12'	270	13,8'	355	
16,15'	320	16,20'	362	

Tableau II. — Lapin du poids de kg. 1,500.

Sciatique droit (S. D.). Solution méthyl-dérivé Lepetit de gr. 0,34 : 100.

Sciatique gauche (S. G.). Solution stovaïne, gr. 0,27 : 100.

S. D.		S. G.		Observations
Temps heures et minutes	Distance des bobines en mm.	Temps heures et minutes	Distance des bobines en mm.	
11,8'	350	11,13'	367	Normale.
11,10'	—	11,18'	—	Anesthésie des nerfs.
11,20'	218	12,29'	298	
13,23'	—	12,37'	—	Lavage.
13,15'	245	13'22'	315	
13,26'	—	13,31'	—	Lavage.
14	310	14,5'	328	
16	332	16,12'	341	

Tableau III. — *Lapin du poids de kg. 1,250.*

Sciaticque droit (S. D.). Solut. chlorhydrate base anesthésique, gr. 0,110 : 100.

Sciaticque gauche (S. G.). Solution novocaïne, gr. 0,09 : 100.

S. D.		S. G.		Observations
Temps heures et minutes	Distance des bobines en mm.	Temps heures et minutes	Distance des bobines en mm.	
9,10'	377	9,18'	380	Normale.
9,12'	—	9,22'	—	Anesthésie des nerfs.
10,30'	204	10,35'	280	
10,38'	—	10,47'	—	Lavage.
11,52'	254	11,48'	327	
11,55'	—	12,1'	—	Nouveau lavage.
12,6'	268	12,10'	335	
14,5'	289	14,10'	360	
14,14'	—	14,18'	—	Nouveau lavage.
14,50'	302	14,43'	350	
16	310	16,15'	375	

Tableau IV. — *Lapin du poids de kg. 1,380.*

Sciaticque droit (S. D.). Solution méthyl-dérivé Lepetit de gr. 0,102 : 100.

Sciaticque gauche (S. G.). Solution stovaïne de gr. 0,079 : 100.

S. D.		S. G.		Observations
Temps heures et minutes	Distance des bobines en mm.	Temps heures et minutes	Distance des bobines en mm.	
8,30'	395	8,42'	405	Normale.
8,36'	—	8,46'	—	Anesthésie des nerfs.
9,45'	210	9,49'	324	
10	—	9,58'	—	Lavage.
10,34'	238	10,40'	356	
10,50'	—	10,58'	—	Nouveau lavage.
11,20'	264	11,30'	378	
12	280	12,5'	389	

Si, donc, ces expériences confirment que les deux médicaments diminuent, dans les troncs nerveux, l'excitabilité électrique d'une manière plus rapide et plus complète que ne le font, aux mêmes concentrations moléculaires, la novocaïne et la stovaïne, elles démontrent aussi que l'excitabilité nerveuse, spécialement pour les solutions plus concentrées, se rétablit très lentement pour les deux nouveaux médicaments, et spécialement pour le chlorhydrate de la base anesthésique.

Il est donc possible d'assurer, au point de vue pratique, qu'une action paralysante des voies sensitives, par contact direct sur les fibres nerveuses, peut déjà être obtenue avec des solutions très diluées, aussi bien du chlorhydrate de la base anesthésique (gr. 0,05 : 100) que du méthyl-dérivé (gr. 0,10 : 100), alors que d'autres anesthésiques, dans les mêmes concentrations, sont beaucoup moins actives.

Tout cela faisait prévoir que les deux médicaments possédaient une notable

action protoplasmatique. En effet, dans quelques recherches sur des infusoires et des turbellaires marins et sur des infusoires d'eau douce, j'ai pu, moi aussi, comme beaucoup d'autres auteurs, confirmer ce rapport direct pour les anesthésiques étudiés par moi. En effet, il suffit d'une goutte de solution 1/400 n. de chlorhydrate de base anesthésique pour provoquer, au bout d'une demi-heure, l'arrêt des mouvements des planaires marines, et en une heure environ, l'arrêt complet des mouvements de leurs cils vibratiles, tandis que, à la même concentration, le méthyl-dérivé permet encore, pendant une heure environ, le mouvement de l'organisme, et pendant deux heures environ celui des cils vibratiles. Une goutte de solution 1/600 n. du méthyl-dérivé donne, chez les vorticelles, une première phase d'excitation qui se manifeste par une plus fréquente activité de leurs mouvements à ressort, qui suit une phase paralytique, tandis qu'une goutte de solution 1/300 n. arrête rapidement tout mouvement et altère d'une manière évidente le protoplasma, en une quarantaine de minutes.

Sous ce point de vue, donc, les médicaments par moi étudiés se rapprochent des autres anesthésiques locaux pour ce qui concerne l'

action générale: c'est-à-dire qu'on a, d'abord, une action excitatrice du système nerveux central (cerveau et moelle épinière) et, ensuite, une phase paralytique avec hypothermie. La mort a lieu par paralysie respiratoire.

Action sur les vaisseaux.

L'action sur les vaisseaux fut étudiée au moyen des circulations artificielles pratiquées sur le poumon de chien, sur le rein de porc et de chien et sur les membres postérieurs du lapin saigné.

a) Circulation artificielle sur le poumon de chien.

On faisait circuler un mélange de trois parties de solution physiologique et d'une partie de sang artériel défibriné du même animal à la température de 38° C.

Je rapporte ici une expérience parmi les plus démonstratives :

EXPÉRIENCE.

Temps heures et minutes	Solut. physiolog. écoulement cm ³	Solut. physiolog. avec anesthésique écoulement cm ³	Observations
11,31'—11,52'	45, 41, 36, 44		On mesure chaque cinq minutes.
12,7' —12,27'		39, 32, 38, 31	La solut. contient gr. 0,8 : 1000 de chlorhydrate de la base anesthésique.
12,27'—12,37'			On laisse circuler de la solution physiologique.
12,37'—12,57'	35, 38, 33, 31		
13,9' —13,29'		28, 20, 17, 15	On porte le titre de la solution à gr. 1,5 : 1000.

b) *Circulation artificielle sur le rein.*

Ici également je rapporte une expérience.

Temps heures et minutes	Solut. physiolog. écoulement cm ³	Solut. physiolog. avec anesthésique écoulement cm ³	Observations
<i>Rein d'un gros chien de kg. 12,800.</i>			
16,5' — 16,45'	10,2 — 9,5 9,8 — 10		
16,50' — 17,30'		9,7 — 10,9 11,4 — 14,1	La solut. contient gr. 0,2 : 1000 du chlorhydrate de la base. Il circule de la solut. physiol.
17,30' — 17,40'			
17,40' — 18,20'	8,7 — 11,9 9,6 — 10,9		
18,25' — 19,5'		10 — 7,3 6,2 — 7,7	On porte le titre de la solution à gr. 2 : 1000.
19,5' — 19,15'			Il circule de la solut. physiol.
19,15' — 19,55'	6,9 — 7,7 8,8 — 9,5		

c) *Circulation artificielle sur les membres.*

EXPÉRIENCE — *Lapin du poids de kg. 2,700*, tué par saignée depuis 30 minutes. Circulation artificielle à travers le membre postérieur droit. Pression mm. Hg. 70. Température ambiante, 16° C.

Temps heures et minutes	Solut. physiolog. écoulement cm ³	Solut. physiolog. avec anesthésique écoulement cm ³	Observations
10,2' — 10,22'	31, 31, 30, 32		
10,30' — 10,50'		31, 33, 35, 42	On fait circuler de la solution contenant gr. 0,06 : 1000 du méthyl-dérivé.
10,58' — 11,18'	39, 27, 31, 34		
11,18' — 11,38'		36, 32, 44, 40	La même solution.
11,38' — 11,58'	37, 30, 29, 25		
11,58' — 12,18'		26, 18, 15, 11	On porte le titre de la solution à gr. 2,5 : 1000.
12,18' — 12,38'	12, 17, 23, 19		

Des nombreuses expériences rapportées dans le texte original, et qui concordent dans les lignes fondamentales, il ressort avec évidence que les deux médicaments se comportent de la même manière sur les vaisseaux sanguins, en provoquant: avec les très faibles concentrations (gr. 0,05 - gr. 0,2 : 1000), une légère vasodilatation; avec les solutions plus concentrées (gr. 1,5 - gr. 3 : 1000), une vaso-constriction assez importante. Sous ce point de vue, par conséquent, leur action ressemble à celle de quelques alcaloïdes naturels (strychnine, éserine, nicotine, pilocarpine et vératrine), suivant les recherches de Siccardi et Lorédan (1) et suivant celles de Stefani (2). Il apparaît aussi que la vaso-constriction ne se modifie pas d'une manière rapide, à la suite du lavage successif avec de la solution physiologique.

Ces constatations de fait prennent donc une valeur particulière dans les applications pratiques des deux médicaments.

Action sur le cœur et sur la circulation.

Animaux à sang froid. — Chez la grenouille, il est possible de mettre en relief une augmentation de l'énergie spécialement systolique, avec une diminution du nombre des pulsations, ainsi qu'une notable résistance du myocarde à l'action des deux médicaments.

Mammifères. — On fit des expériences chez les lapins et chez les chiens, en administrant les médicaments aussi bien par injections endoveineuses que par injections hypodermiques.

De ces expériences, ainsi que des graphiques que nous rapportons dans la planche (fig. 1, 2, 3, 4) et qui appartiennent à l'une d'elles, il ressort que les deux médicaments provoquent, chez le chien et chez le lapin, mais plus nettement chez le chien, suivant les doses, une première phase d'augmentation de pression artérielle avec le ralentissement du pouls, qui devient plus ample, quelquefois même beaucoup plus ample que le normal, et une seconde phase — en rapport avec l'augmentation de la dose — dans laquelle, en même temps que la pression artérielle s'abaisse plutôt rapidement, la raréfaction du pouls va graduellement en diminuant, et le pouls lui-même, devenant plus fréquent, se fait plus petit que le normal.

(1) SICCARDI et LOREDAN, *Arch. di Fisiol.*, vol. XII, 1914, p. 193.

(2) STEFANI A., *Atti R. Istit. Veneto Scienze, Lett. ed Arti*, LXI, p. 2, 1901-1902.

Or, comme les deux médicaments provoquent des convulsions, bien que j'eusse observé que les modifications circulatoires se manifestent avant encore qu'aucune contraction musculaire apparaisse, j'ai cependant cru opportun de faire une recherche particulière chez des animaux curarisés.

Et j'ai pu m'assurer que, indépendamment de l'action convulsivante du médicament, on obtient, après une injection endoveineuse, une augmentation de la pression avec raréfaction des battements cardiaques et une plus grande ampleur du pouls, comme chez les animaux normaux.

C'est pourquoi, dans le but d'analyser le mécanisme des phénomènes, j'ai procédé aux trois autres expériences suivantes.

EXPÉRIENCE I. — *Chien du poids de kg. 5,300*, chloralisé par la voie de la veine crurale; trachéotomie, respiration artificielle, préparation de la carotide gauche et de la veine jugulaire droite.

Temps heures et minutes	Nombre des pulsations en 60 secondes	Pression en mm. Hg.	Observations
11,35'	120	106	Pouls ample.
11,37'	—	—	On commence à injecter lentement (1 cm ³ par minute) une solution de méthyl-dérivé gr. 0,05 : 1000.
11,48'	120	104	
11,57'	112	108	
12,10'	102	128	
12,25'	116	112	
12,39'	136	100	A l'animal, on a injecté <i>in toto</i> cm ³ 60, équivalant à gr. 0,03 de médi- cament = gr. 0,006 par kg.

Voir, dans la planche, les fig. 5 et 6, qui se rapportent à cette expérience.

Après la chloralisation, l'élévation de la pression est donc moindre, comparativement aux animaux normaux; mais, puisqu'on l'obtient, cependant, avec le ralentissement du pouls, on doit admettre, outre une action sur les centres circulatoires, une inter-

vention périphérique, que, suivant toute probabilité, on doit attribuer à une action hyperkinétique du myocarde.

Pour étudier ensuite le mécanisme de la raréfaction du rythme cardiaque, j'ai procédé aux expériences suivantes.

EXPÉRIENCE II. — *Chien du poids de kg. 6,700.* Préparation de la carotide droite; injection dans la veine crurale de gauche; atropinisé avec 5 mmgr. de sulfate neutre d'atropine; section bilatérale des vagues.

Temps heures et minutes	Nombre des pulsations en 60 secondes	Pression en mm. Hg.	Observations
16,20'	156	198	
16,21'	—	—	On commence à injecter, avec la vitesse habituelle, une solut. de gr. 1 : 1000 de chlorhydrate de la base.
16,30'	142	194	
16,37'	130	182	
16,45'	136	182	
16,54'	136	172	
16,59'	124	168	
17,14'	118	178	
17,22'	118	180	
17,39'	106	176	
18,32'	104	166	On a injecté en tout cm ³ 131 de solut., équivalant à gr. 0,131 de médicament = gr. 0,0195 par kg.

Voir, dans la planche, les fig. 7 et 8, qui se rapportent à cette expérience.

EXPÉRIENCE III. — *Chien du poids de kg. 3,500:* trachéotomie; préparation de la carotide droite, injection dans la veine crurale gauche.

Temps heures et minutes	Nombre des pulsations en 60 secondes	Pression en mm. Hg.	Observations
10,7'	128	144—168	Normale.
10,10'	122	162—170	Idem.
10,22'	126	162—170	Idem.

Temps heures et minutes	Nombre des pulsations en 60 secondes	Pression en mm. Hg.	Observations
10,23'	—	—	On commence à injecter, avec la vitesse habituelle, une solution de méthyl-dérivé à 0,5 : 1000.
10,28'	122	162—170	
10,35'	110	164—172	
10,45'	92	174—200	Le pouls est plus ample.
10,50'	84	176—198	
11,4'	86	176—198	
11,14'	98	190—204	
11,26'	92	178—230	
11,36'	92	188—208	
11,51'	80	186—212	
12,17'	74	204—220	
12,19'	—	—	On injecte sous la peau une solut. contenant gr. 0,004 de sulfate neutre d'atropine.
12,29'	98	194—218	
12,35'	108	186—190	
12,50'	—	—	On coupe les deux vagues à la distance de 5 minutes.
13,10'	112	230	
13,21'	114	228	A l'animal, on a injecté en tout cm ³ 114 de solution, équivalant à gr. 0,057 de médicament = gr. 0,0163 par kg.

Voir, dans la planche, les figures 9, 10 et 11, qui se rapportent à cette expérience.

Il apparaît donc que, avec la complète exclusion de cet appareil nerveux, on parvient encore à obtenir, bien qu'à un degré moindre que lorsque l'appareil est intègre, une notable diminution des battements cardiaques, tandis que, à un certain moment de l'action du médicament, la paralysie centrale et périphérique du vague, ne provoque plus la notable augmentation du nombre des pulsations qui se manifeste en conditions normales. Cela

démontre, indubitablement que l'appareil excito-moteur cardiaque lui aussi vient, à un certain point, à être paralysé; mais puisque la pression artérielle, dans ces conditions, parvient encore à se maintenir assez élevée, il est à supposer que le myocarde est encore capable de compenser la diminution d'activité de l'appareil excito-moteur.

En conclusion, le mécanisme d'action des deux médicaments sur la circulation apparaît très complexe, et cela en rapport évident avec leur action protoplasmique, qui, pour les diverses doses, n'épargne aucun élément. On peut donc croire que, indépendamment de l'action convulsivante, les deux médicaments, pour les doses d'environ gr. 0,01 par kg., par injection endoveineuse, et gr. 0,08, par injection hypodermique, et en solution pas trop concentrée, provoquent une augmentation de la pression artérielle, avec concentration du pouls, qui devient plus ample par une action excitante sur les centres bulbaires, sur le myocarde, sur le système du vague, et peut-être avec une légère vaso-dilatation, telle que nous l'avons rencontrée pour les petites doses non concentrées.

Dès qu'on dépasse ces doses, la pression tend à s'abaisser, par suite de la parésie initiale des centres, tandis que la raréfaction persiste, parce que l'appareil excito-moteur cardiaque tend à se paralyser. Toutefois, à cause de la résistance du myocarde, et, suivant toute probabilité, de la constriction vasculaire périphérique, la pression se maintient encore assez élevée, malgré la diminution des battements cardiaques. Enfin, dans une dernière phase des doses plus élevées (gr. 0,02 par kg., par injection endoveineuse, et gr. 0,10 par injection hypodermique), les phénomènes précipitent avec l'abaissement rapide de la pression, avec l'augmentation des battements cardiaques, avec le rapetissement du pouls, par suite de la paralysie concomitante des centres, du vague, du myocarde.

Toutefois, on doit faire remarquer, au point de vue des applications pratiques, que le myocarde est très résistant à l'action des deux médicaments.

En résumé, les deux anesthésiques locaux ne présentent pas, au point de vue pharmacologique, de différences dignes de remarque; et, si l'entrée du groupe méthylque dans la molécule rend le médicament plus soluble, en en accélérant l'action, elle n'en altère pas les caractères pharmacologiques. En conséquence, les considérations suivantes peuvent être regardées comme fondamentalement identiques pour l'un et l'autre médicament.

Toxicité. — Tenant compte du titre de la solution employée, de la rapidité de l'injection, de l'espèce et du poids des animaux d'expérience — les animaux plus petits étant proportionnellement moins résistants —, et tenant compte aussi du lieu de l'injection — puisque, suivant quelques-uns, cela peut faire varier l'activité de ces médicaments, en raison de la diverse vascularisation de la partie —, on a pu établir, au moyen d'expériences comparatives, que les deux médicaments ont une toxicité moindre que la stovaïne et même que la novocaïne. On doit aussi faire remarquer la différence notable de toxicité entre l'administration endoveineuse et l'administration hypodermique, dans le rapport moyen de 1 à 40, à cause, très probablement, de la vaso-constriction, qui en rend l'absorption plus difficile, et de la transformation rapide que les deux médicaments subissent au contact des tissus.

Pouvoir anesthésique. — Le pouvoir anesthésique des deux médicaments est indubitablement notable: déjà des solutions de gr. 0,30-0,50 pour cent par injection hypodermique et intradermique donnent, à la dose de 2-3 cm.³, une analgésie rapide et complète; sur les muqueuses, sur la peau privée d'épiderme et en contact direct des troncs nerveux des solutions même plus diluées suffisent pour produire le même effet.

La durée moyenne de l'anesthésie, spécialement pour le chlorhydrate, est assez longue (30 minutes environ); la durée de l'action du méthylldérivé est un peu plus brève.

Action locale. — L'action locale est certainement notable, spécialement avec les solutions plus concentrées et surtout avec le chlorhydrate. C'est pourquoi on doit conseiller des solutions diluées qui possèdent encore un pouvoir anesthésique assez grand, spécialement quand il s'agit d'anesthésier les muqueuses et les troncs nerveux.

Action générale. — De même qu'avec l'emploi d'autres anesthésiques locaux, c'est le système nerveux central qui réagit par une première phase d'excitation, laquelle donne lieu à des convulsions toniques et cloniques et est suivie d'une phase paralytique motrice et sensitive, qui se termine par la paralysie des centres respiratoires. Il faut cependant des doses très élevées, même par la voie hypodermique, pour que la phase paralytique puisse se manifester.

Action sur les vaisseaux sanguins. — Les deux médicaments exercent la même action que beaucoup d'autres alcaloïdes naturels:

à faibles concentrations (gr. 0,1-0,2 : 1000), ils provoquent une légère vaso-dilatation; aux concentrations plus grandes, telles que celles qu'on emploie en thérapeutique (gr. 3-5 : 1000), ils produisent une vaso-constriction.

Ce n'est pas le cas de discuter ici la question du mécanisme intime de ces modifications vasculaires, pour savoir s'il est lié, ou non, aux modifications du processus nutritif des fibres lisses; il importe, au contraire, de remarquer que l'action vaso-motrice ne prend jamais une telle importance qu'il y ait lieu de craindre, soit un rapide et fort abaissement de la pression artérielle dans la vaso-dilatation, pour les faibles concentrations, soit des syncopes par vaso-constriction, telles qu'elles ont été décrites pour la cocaïne (1). La vaso-constriction locale, elle non plus, même dans les plus fortes concentrations, n'arrive j'amaï à donner des faits dégénératifs ou nécrotiques; c'est pourquoi elle peut au contraire être utile pour diminuer la perte de sang dans les actes opératoires.

Action sur le cœur et sur la circulation. — Le myocarde oppose une très grande résistance aux deux médicaments. Une plus grande énergie de contraction, avec un ralentissement du rythme, peut même être l'unique effet qu'ils produisent. En effet, pour que se manifestent la phase paralytique avec disharmonies dans la contractilité des diverses sections du cœur et l'arrêt définitif en diastole, il faut des doses notables (gr. 0,08 % de grenouille).

Pour ce qui regarde la circulation, par une action complexe dans laquelle, outre le myocarde, entrent aussi en jeu les centres bulbaires et le vague, on a, dans une première phase, une augmentation de la pression sanguine, avec notable raréfaction du pouls, qui devient plus ample, tandis que, dans une seconde phase, en rapport avec l'augmentation de la dose, on a hypotension, avec diminution persistante ou plus grande des battements cardiaques, due à la parésie de l'appareil excito-moteur, tandis que l'ampleur des pulsations diminue fortement.

CONCLUSION

Les deux médicaments, en même temps qu'ils possèdent les mêmes propriétés locales et générales que les anesthésiques locaux,

(1) Voir, entre autres travaux, celui de Q. KAMENZOVE, *Arch. int. de Pharmacodyn. et de Thér.*, vol. XXI, p. 5, 1911.

ont encore l'avantage d'être très peu toxiques, même par voie hypodermique, et de ne point avoir, dans les concentrations thérapeutiques moyennes, l'action irritante de quelques-uns, ou l'action vaso-motrice marquée qu'ont quelques autres.

En conséquence, sous la réserve nécessaire imposée par l'impossibilité de pouvoir, sans autre, appliquer à l'homme les résultats obtenus expérimentalement — étant donnée la diverse résistance des animaux aux médicaments du système nerveux -- rien ne s'oppose à l'expérimentation thérapeutique de ces deux médicaments. J'ajouterai même que leur faible toxicité, leur notable pouvoir anesthésique, la vaso-constriction locale pas trop accentuée avec les concentrations thérapeutiques, la possibilité de stériliser à l'ébullition directe les deux médicaments, sans en altérer l'action pharmacologique, font présumer qu'ils pourront acquérir une place honorable parmi les agents anesthésiques locaux.



1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100
101
102
103
104
105
106
107
108
109
110
111
112
113
114
115
116
117
118
119
120
121
122
123
124
125
126
127
128
129
130
131
132
133
134
135
136
137
138
139
140
141
142
143
144
145
146
147
148
149
150
151
152
153
154
155
156
157
158
159
160
161
162
163
164
165
166
167
168
169
170
171
172
173
174
175
176
177
178
179
180
181
182
183
184
185
186
187
188
189
190
191
192
193
194
195
196
197
198
199
200
201
202
203
204
205
206
207
208
209
210
211
212
213
214
215
216
217
218
219
220
221
222
223
224
225
226
227
228
229
230
231
232
233
234
235
236
237
238
239
240
241
242
243
244
245
246
247
248
249
250
251
252
253
254
255
256
257
258
259
260
261
262
263
264
265
266
267
268
269
270
271
272
273
274
275
276
277
278
279
280
281
282
283
284
285
286
287
288
289
290
291
292
293
294
295
296
297
298
299
300
301
302
303
304
305
306
307
308
309
310
311
312
313
314
315
316
317
318
319
320
321
322
323
324
325
326
327
328
329
330
331
332
333
334
335
336
337
338
339
340
341
342
343
344
345
346
347
348
349
350
351
352
353
354
355
356
357
358
359
360
361
362
363
364
365
366
367
368
369
370
371
372
373
374
375
376
377
378
379
380
381
382
383
384
385
386
387
388
389
390
391
392
393
394
395
396
397
398
399
400
401
402
403
404
405
406
407
408
409
410
411
412
413
414
415
416
417
418
419
420
421
422
423
424
425
426
427
428
429
430
431
432
433
434
435
436
437
438
439
440
441
442
443
444
445
446
447
448
449
450
451
452
453
454
455
456
457
458
459
460
461
462
463
464
465
466
467
468
469
470
471
472
473
474
475
476
477
478
479
480
481
482
483
484
485
486
487
488
489
490
491
492
493
494
495
496
497
498
499
500
501
502
503
504
505
506
507
508
509
510
511
512
513
514
515
516
517
518
519
520
521
522
523
524
525
526
527
528
529
530
531
532
533
534
535
536
537
538
539
540
541
542
543
544
545
546
547
548
549
550
551
552
553
554
555
556
557
558
559
560
561
562
563
564
565
566
567
568
569
570
571
572
573
574
575
576
577
578
579
580
581
582
583
584
585
586
587
588
589
590
591
592
593
594
595
596
597
598
599
600
601
602
603
604
605
606
607
608
609
610
611
612
613
614
615
616
617
618
619
620
621
622
623
624
625
626
627
628
629
630
631
632
633
634
635
636
637
638
639
640
641
642
643
644
645
646
647
648
649
650
651
652
653
654
655
656
657
658
659
660
661
662
663
664
665
666
667
668
669
670
671
672
673
674
675
676
677
678
679
680
681
682
683
684
685
686
687
688
689
690
691
692
693
694
695
696
697
698
699
700
701
702
703
704
705
706
707
708
709
710
711
712
713
714
715
716
717
718
719
720
721
722
723
724
725
726
727
728
729
730
731
732
733
734
735
736
737
738
739
740
741
742
743
744
745
746
747
748
749
750
751
752
753
754
755
756
757
758
759
760
761
762
763
764
765
766
767
768
769
770
771
772
773
774
775
776
777
778
779
780
781
782
783
784
785
786
787
788
789
790
791
792
793
794
795
796
797
798
799
800
801
802
803
804
805
806
807
808
809
810
811
812
813
814
815
816
817
818
819
820
821
822
823
824
825
826
827
828
829
830
831
832
833
834
835
836
837
838
839
840
841
842
843
844
845
846
847
848
849
850
851
852
853
854
855
856
857
858
859
860
861
862
863
864
865
866
867
868
869
870
871
872
873
874
875
876
877
878
879
880
881
882
883
884
885
886
887
888
889
890
891
892
893
894
895
896
897
898
899
900
901
902
903
904
905
906
907
908
909
910
911
912
913
914
915
916
917
918
919
920
921
922
923
924
925
926
927
928
929
930
931
932
933
934
935
936
937
938
939
940
941
942
943
944
945
946
947
948
949
950
951
952
953
954
955
956
957
958
959
960
961
962
963
964
965
966
967
968
969
970
971
972
973
974
975
976
977
978
979
980
981
982
983
984
985
986
987
988
989
990
991
992
993
994
995
996
997
998
999
1000
1001
1002
1003
1004
1005
1006
1007
1008
1009
1010
1011
1012
1013
1014
1015
1016
1017
1018
1019
1020
1021
1022
1023
1024
1025
1026
1027
1028
1029
1030
1031
1032
1033
1034
1035
1036
1037
1038
1039
1040
1041
1042
1043
1044
1045
1046
1047
1048
1049
1050
1051
1052
1053
1054
1055
1056
1057
1058
1059
1060
1061
1062
1063
1064
1065
1066
1067
1068
1069
1070
1071
1072
1073
1074
1075
1076
1077
1078
1079
1080
1081
1082
1083
1084
1085
1086
1087
1088
1089
1090
1091
1092
1093
1094
1095
1096
1097
1098
1099
1100
1101
1102
1103
1104
1105
1106
1107
1108
1109
1110
1111
1112
1113
1114
1115
1116
1117
1118
1119
1120
1121
1122
1123
1124
1125
1126
1127
1128
1129
1130
1131
1132
1133
1134
1135
1136
1137
1138
1139
1140
1141
1142
1143
1144
1145
1146
1147
1148
1149
1150
1151
1152
1153
1154
1155
1156
1157
1158
1159
1160
1161
1162
1163
1164
1165
1166
1167
1168
1169
1170
1171
1172
1173
1174
1175
1176
1177
1178
1179
1180
1181
1182
1183
1184
1185
1186
1187
1188
1189
1190
1191
1192
1193
1194
1195
1196
1197
1198
1199
1200
1201
1202
1203
1204
1205
1206
1207
1208
1209
1210
1211
1212
1213
1214
1215
1216
1217
1218
1219
1220
1221
1222
1223
1224
1225
1226
1227
1228
1229
1230
1231
1232
1233
1234
1235
1236
1237
1238
1239
1240
1241
1242
1243
1244
1245
1246
1247
1248
1249
1250
1251
1252
1253
1254
1255
1256
1257
1258
1259
1260
1261
1262
1263
1264
1265
1266
1267
1268
1269
1270
1271
1272
1273
1274
1275
1276
1277
1278
1279
1280
1281
1282
1283
1284
1285
1286
1287
1288
1289
1290
1291
1292
1293
1294
1295
1296
1297
1298
1299
1300
1301
1302
1303
1304
1305
1306
1307
1308
1309
1310
1311
1312
1313
1314
1315
1316
1317
1318
1319
1320
1321
1322
1323
1324
1325
1326
1327
1328
1329
1330
1331
1332
1333
1334
1335
1336
1337
1338
1339
1340
1341
1342
1343
1344
1345
1346
1347
1348
1349
1350
1351
1352
1353
1354
1355
1356
1357
1358
1359
1360
1361
1362
1363
1364
1365
1366
1367
1368
1369
1370
1371
1372
1373
1374
1375
1376
1377
1378
1379
1380
1381
1382
1383
1384
1385
1386
1387
1388
1389
1390
1391
1392
1393
1394
1395
1396
1397
1398
1399
1400
1401
1402
1403
1404
1405
1406
1407
1408
1409
1410
1411
1412
1413
1414
1415
1416
1417
1418
1419
1420
1421
1422
1423
1424
1425
1426
1427
1428
1429
1430
1431
1432
1433
1434
1435
1436
1437
1438
1439
1440
1441
1442
1443
1444
1445
1446
1447
1448
1449
1450
1451
1452
1453
1454
1455
1456
1457
1458
1459
1460
1461
1462
1463
1464
1465
1466
1467
1468
1469
1470
1471
1472
1473
1474
1475
1476
1477
1478
1479
1480
1481
1482
1483
1484
1485
1486
1487
1488
1489
1490
1491
1492
1493
1494
1495
1496
1497
1498
1499
1500
1501
1502
1503
1504
1505
1506
1507
1508
1509
1510
1511
1512
1513
1514
1515
1516
1517
1518
1519
1520
1521
1522
1523
1524
1525
1526
1527
1528
1529
1530
1531
1532
1533
1534
1535
1536
1537
1538
1539
1540
1541
1542
1543
1544
1545
1546
1547
1548
1549
1550
1551
1552
1553
1554
1555
1556
1557
1558
1559
1560
1561
1562
1563
1564
1565
1566
1567
1568
1569
1570
1571
1572
1573
1574
1575
1576
1577
1578
1579
1580
1581
1582
1583
1584
1585
1586
1587
1588
1589
1590
1591
1592
1593
1594
1595
1596
1597
1598
1599
1600
1601
1602
1603
1604
1605
1606
1607
1608
1609
1610
1611
1612
1613
1614
1615
1616
1617
1618
1619
1620
1621
1622
1623
1624
1625
1626
1627
1628
1629
1630
1631
1632
1633
1634
1635
1636
1637
1638
1639
1640
1641
1642
1643
1644
1645
1646
1647
1648
1649
1650
1651
1652
1653
1654
1655
1656
1657
1658
1659
1660
1661
1662
1663
1664
1665
1666
1667
1668
1669
1670
1671
1672
1673
1674
1675
1676
1677
1678
1679
1680
1681
1682
1683
1684
1685
1686
1687
1688
1689
1690
1691
1692
1693
1694
1695
1696
1697
1698
1699
1700
1701
1702
1703
1704
1705
1706
1707
1708
1709
1710
1711
1712
1713
1714
1715
1716
1717
1718
1719
1720
1721
1722
1723
1724
1725
1726
1727
1728
1729
1730
1731
1732
1733
1734
1735
1736
1737
1738
1739
1740
1741
1742
1743
1744
1745
1746
1747
1748
1749
1750
1751
1752
1753
1754
1755
1756
1757
1758
1759
1760
1761
1762
1763
1764
1765
1766
1767
1768
1769
1770
1771
1772
1773
1774
1775
1776
1777
1778
1779
1780
1781
1782
1783
1784
1785
1786
1787
1788
1789
1790
1791
1792
1793
1794
1795
1796
1797
1798
1799
1800
1801
1802
1803
1804
1805
1806
1807
1808
1809
1810
1811
1812
1813
1814
1815
1816
1817
1818
1819
1820
1821
1822
1823
1824
1825
1826
1827
1828
1829
1830
1831
1832
1833
1834
1835
1836
1837
1838
1839
1840
1841
1842
1843
1844
1845
1846
1847
1848
1849
1850
1851
1852
1853
1854
1855
1856
1857
1858
1859
1860
1861
1862
1863
1864
1865
1866
1867
1868
1869
1870
1871
1872
1873
1874
1875
1876
1877
1878
1879
1880
1881
1882
1883
1884
1885
1886
1887
1888
1889
1890
1891
1892
1893
1894
1895
1896
1897
1898
1899
1900
1901
1902
1903
1904
1905
1906
1907
1908
1909
1910
1911
1912
1913
1914
1915
1916
1917
1918
1919
1920
1921
1922
1923
1924
1925
1926
1927
1928
1929
1930
1931
1932
1933
1934
1935
1936
1937
1938
1939
1940
1941
1942
1943
1944
1945
1946
1947
1948
1949
1950
1951
1952
1953
1954
1955
1956
1957
1958
1959
1960
1961
1962
1963
1964
1965
1966
1967
1968
1969
1970
1971
1972
1973
1974
1975
1976
1977
1978
1979
1980
1981
1982
1983
1984
1985
1986
1987
1988
1989
1990
1991
1992
1993
1994
1995
1996
1997
1998
1999
2000
2001
2002
2003
2004
2005
2006
2007
2008
2009
2010
2011
2012
2013
2014
2015
2016
2017
2018
2019
2020
2021
2022
2023
2024
2025
2026
2027
2028
2029
2030
2031
2032
2033
2034
2035
2036
2037
2038
2039
2040
2041
2042
2043
2044
2045
2046
2047
2048
2049
2050
2051
2052
2053
2054
2055
2056
2057
2058
2059
2060
2061
2062
2063
2064
2065
2066
2067
2068
2069
2070
2071
2072
2073
2074
2075
2076
2077
2078
2079
2080
2081
2082
2083
2084
2085
2086
2087
2088
2089
2090
2091
2092
2093
2094
2095
2096
2097
2098
2099
2100
2101
2102
2103
2104
2105
2106
2107
2108
2109
2110
2111
2112
2113
2114
2115
2116
2117
2118
2119
2120
2121
2122
2123
2124
2125
2126
2127
2128
2129
2130
2131
2132
2133
2134
2135
2136
2137
2138
2139
2140
2141
2142
2143
2144
2145
2146
2147
2148
2149
2150
2151
2152
2153
2154
2155
2156
2157
2158
2159
2160
2161
2162
2163
2164
2165
2166
2167
2168
2169
2170
2171
2172
2173
2174
2175
2176
2177
2178
2179
2180
2181
2182
2183
2184
2185
2186
2187
2188
2189
2190
2191
2192
2193
2194
2195
2196
2197
2198
2199
2200
2201
2202
2203
2204
2205
2206
2207
2208
2209
2210
2211
2212
2213
2214
2215
2216
2217
2218
2219
2220
2221
2222
2223
2224
2225
2226
222



Fig. 1. — Chien du poids de kg. 3,100 (Action sur le cœur et sur la circulation, p. 111). — Normal (hauteur sur l'abscisse réduite à $\frac{1}{4}$).

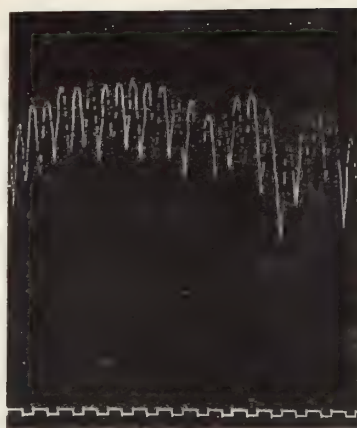


Fig. 2. — Même animal. — Après une injection endoveineuse de 30 cm³ d'une solution à 1:1000 de chlorhydrate de base anesthésique (hauteur sur l'abscisse réduite à $\frac{1}{4}$).

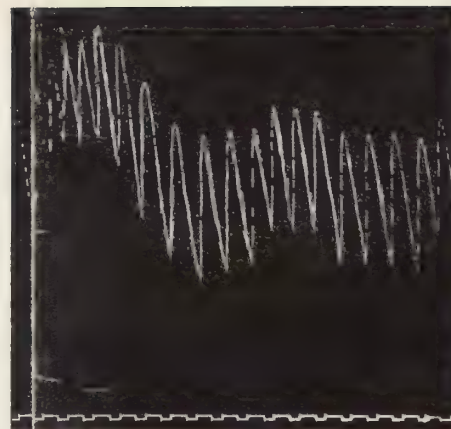


Fig. 3. — Même animal. — Après une injection de 38 cm³ de la même solution (hauteur sur l'abscisse réduite à $\frac{1}{4}$).

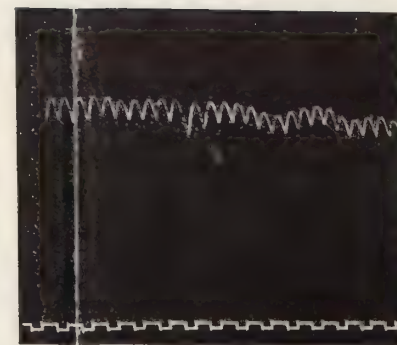


Fig. 4. — Même animal. — Après une injection de 89 cm³ de la même solution (hauteur sur l'abscisse réduite à $\frac{1}{4}$).



Fig. 5. — Chien du poids de kg. 5,300 (Expér. I, p. 112). — Après la chloralisation.



Fig. 6. — Même animal, même expérience. — Après injection endoveineuse de 33 cm³ d'une solution de 0,05:100 de méthyl-dérivé de base anesthésique.

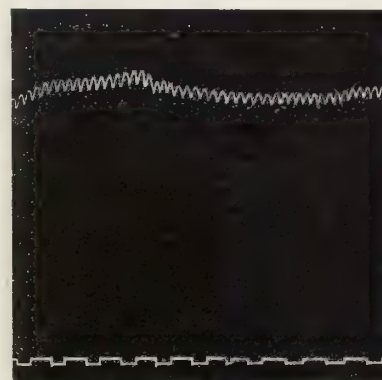


Fig. 7. — Chien du poids de kg. 6,700 (Expér. II, p. 113). — Après atropinisation et section des vagues (hauteur sur l'abscisse est réduite à $\frac{1}{4}$).

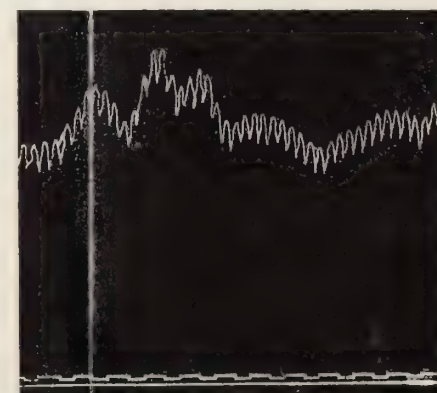


Fig. 8. — Même animal, dans les mêmes conditions d'expérience, après une injection de 61 cm³ de solution de 1:1000 de chlorhydrate de la base (hauteur sur l'abscisse réduite à $\frac{1}{4}$).

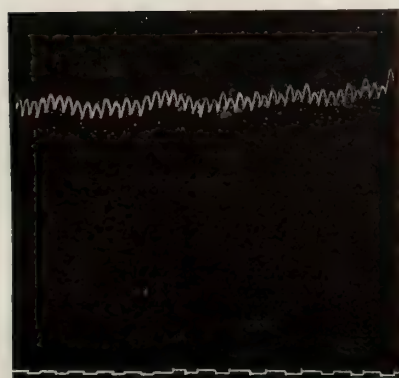


Fig. 9. — Chien du poids de kg. 3,500 (Expér. III, p. 114). — Normal (la hauteur sur l'abscisse réduite à $\frac{1}{4}$).

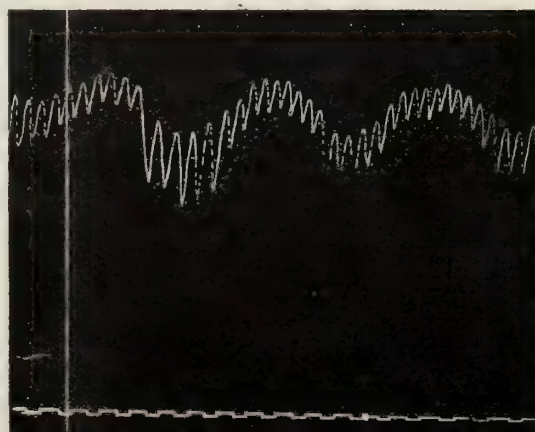


Fig. 10. — Même animal, même expérience. — Après une injection de 65 cm³ d'une solution à 0,5:1000 de méthyl-dérivé de la base anesthésique.

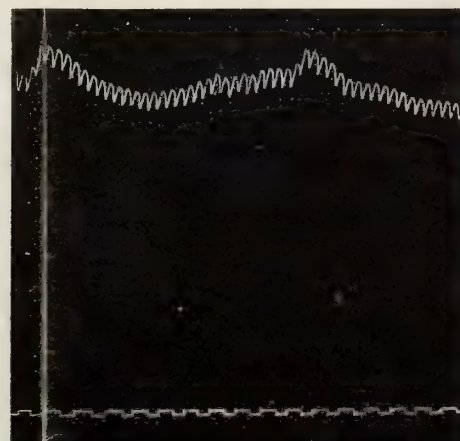


Fig. 11. — Même animal, même expérience. — Après une injection de 110 cm³ de la même solution.

*Sur l'action toxique exercée sur le sang
par les extraits aqueux du corps des jeunes anguilles
encore transparentes (cieche) (1)*

par le D^r G. BUGLIA.

(Institut de Physiologie de l'Université de Pise,
dirigé par le Prof. V. Aduco).

(RÉSUMÉ DE L'AUTEUR)

I.

Parmi les expérimentateurs qui se sont occupés de la toxicité du sang d'anguille, aucun, que je sache, n'a cherché à examiner, comme l'a fait Buffa pour la lamproie (2), si les propriétés toxiques de l'individu adulte se rencontrent aussi chez l'individu qui n'a pas encore atteint son complet développement. C'est cette considération qui m'a déterminé à entreprendre quelques recherches relativement à l'action toxique de l'extrait aqueux du corps des *cieche*.

Et, comme il a été démontré, pour le sang d'anguille, qu'il y a une dissociation nette entre son action hémolytique et son action toxique générale (3), je crois opportun de rapporter les résultats

(1) *Atti della Società Toscana di Scienze naturali*, vol. XXXI.

(2) E. BUFFA, *Recherches expérimentales sur la toxicité du sang de la lamproie* (*Arch. ital. de Biol.*, t. XXXIII, p. 177, 1900).

(3) L. CAMUS et E. GLEY, *Comparaison entre l'action hémolytique et la toxicité du sérum d'anguille chez la marmotte (A. marmota)* (*Arch. intern. de Pharmacol. et de Thérap.*, t. XV, p. 159, 1905). — E. GLEY, *Travaux du laboratoire. T. I^{er}: Recherches sur l'action physiologique des ichthyotoxines. Contributions, etc.*, p. 109. — L. CAMUS et E. GLEY, *De l'action du sérum d'anguille sur le chat* (*C. R. de la Soc. de Biol.*, t. LXXI, p. 158, 1911). — E. GLEY, *Travaux du laboratoire. T. I^{er}: Recherches, etc.*, p. 227.

que j'ai obtenus en étudiant l'action toxique de l'extrait de *cieche* sur le sang, séparément de ceux qui concernent l'action toxique générale.

Après les recherches de A. Mosso sur le venin contenu dans le sang des murénides (1), ce furent Gley et Camus qui, dans une longue série de travaux (2), illustrèrent amplement l'action destructrice du sérum d'anguille sur les globules rouges d'autres espèces d'animaux, soit *in vivo*, soit *in vitro*, mettant en lumière, non seulement le mécanisme de l'action hémolytique, mais encore le mécanisme d'immunisation contre cette action (3).

Ces auteurs étudièrent l'action hémolytique *in vivo*, en introduisant directement, dans les voies veineuses de divers animaux, des quantités déterminées de sérum d'anguille. Ils virent que les animaux injectés avaient de fréquentes hémorragies nasales, de l'hémoglobinurie, et que le sérum du sang artériel, recueilli et soumis à la centrifugation, présentait une coloration rouge, due à une grande quantité d'hémoglobine dissoute. Semblablement A. Mosso, précédemment, en expérimentant sur des cobayes, avait trouvé, à l'autopsie, une sérosité sanguinolente avec globules rouges dans la cavité abdominale (loc. cit.).

Les expériences sur l'action hémolytique *in vitro* furent faites

(1) A. Mosso, *Un venin dans le sang des murénides* (Arch. ital. de Biol., t. X, p. 141, 1888; Rend. della R. Acc. dei Lincei, p. 665, 1888).

(2) L. CAMUS et E. GLEY, *De la toxicité du sérum d'anguille pour des animaux d'espèce différente (lapin, cobaye, hérisson)* (C. R. de la Soc. de Biol., t. L, p. 129, 1898). — E. GLEY, *Travaux du laboratoire*. T. I^{er}: *Recherches, etc.*, p. 7. — L. CAMUS et E. GLEY, *De l'action destructive d'un sérum sanguin sur les globules rouges d'une autre espèce animale. Immunisation contre cette action* (C. R. de l'Acad. des Sc., t. CXXVI, p. 428, 1898). — E. GLEY, *Travaux du laboratoire*, t. I^{er}, p. 10.

(3) L. CAMUS et E. GLEY, *Sur le mécanisme de l'immunisation contre l'action du sérum d'anguille* (C. R. de l'Acad. des Sc., t. CXXVII, p. 330, 1898). — E. GLEY, *Travaux du laboratoire*, t. I^{er}, p. 14. — L. CAMUS et E. GLEY, *Recherches sur l'action physiologique du sérum d'anguille. Contribution à l'étude de l'immunité naturelle et acquise* (Arch. intern. de Pharmacol. et Thérap., t. V, p. 247, 1898). — E. GLEY, *Travaux du laboratoire*, t. I^{er}, p. 18. — L. CAMUS et E. GLEY, *Expériences concernant l'état réfractaire au sérum d'anguille. Immunité cytolytique* (C. R. de l'Acad. des Sc., t. CXXIX, p. 231, 1899). — E. GLEY, *Travaux du laboratoire*, t. I^{er}, p. 87. — L. CAMUS et E. GLEY, *Sur le mécanisme de l'action hémolytique du sérum d'anguille* (C. R. de l'Acad. des Sc., t. CLIV, p. 1630, 1912). — E. GLEY, *Travaux du laboratoire*, t. I^{er}, p. 229.

par les Auteurs susdits, en suivant le procédé de Mosso (1) et de Viola (2). Ils observèrent que, en présence de sérum d'anguille, la résistance des globules rouges appartenant au sang d'un animal déterminé, diminuait au point de produire une diffusion de l'hémoglobine, même en solutions hypertoniques par rapport au sang. Ils purent ainsi faire de nombreuses et intéressantes observations: sur le divers pouvoir globulicide des différents sérums d'anguille; sur l'atténuation de ce pouvoir globulicide, produite par le chauffage et le vieillissement du sérum; sur l'influence de la réaction du milieu et de quelques substances chimiques, et, enfin, sur la diverse résistance que présentent les globules rouges d'animaux d'espèce différente. Ces dernières observations, suivies d'autres, faites sur le sang d'animaux qui, précédemment et à diverses reprises, avaient subi l'action du sérum d'anguille, conduisirent les Auteurs à formuler la théorie de l'immunité naturelle et de l'immunité acquise contre l'action globulicide de ce sérum.

L'influence du sérum d'anguille sur la coagulabilité *in vivo* du sang d'animaux d'espèce diverse fut également observée en premier lieu par Mosso (loc. cit.) et confirmée ensuite par Delezenne (3) et par Camus et Gley: elle consiste à rendre le sang incoagulable. Suivant Delezenne, l'action anticoagulante, *in vivo*, du sérum d'anguille, serait analogue à celle de la propeptone; c'est-à-dire qu'il se déterminerait, chez l'animal injecté, une réaction du foie, laquelle conduirait à la formation d'une substance anticoagulante. Delezenne, en faisant aussi des expériences sur la coagulabilité du sang, *in vitro*, put démontrer que l'adjonction de sérum d'anguille en anticipe la coagulation.

II.

Dans les présentes recherches, j'ai étudié l'action hémolytique et l'action, sur la coagulabilité du sang *in vitro*, de l'extrait aqueux du corps de *cicche*. En même temps, pour établir des

(1) A. MOSSO, *Alterazioni dei corpuscoli rossi e coagulazione del sangue* (Atti della R. Accad. di Torino, mars 1887).

(2) G. VIOLA, *Alcune note intorno all'isotonia dei corpuscoli rossi dell'uomo in condizioni fisiologiche e patologiche* (Gazz. degli Ospedali, n. 12, 1894).

(3) C. DELEZENNE, *Action du sérum d'anguille et des extraits d'organes sur la coagulation du sang* (Arch. di Fisiol., vol. IX, p. 646, 1897).

comparaisons et pour mettre en lumière les résultats que j'obtenais, j'ai expérimenté aussi avec le sérum du sang, avec les extraits aqueux de peau et de muscles d'anguille et enfin avec le liquide *filant* provenant de *cieche* ou d'anguilles, alors qu'on enferme ces animaux dans un récipient contenant une petite quantité d'eau ou de solution physiologique (1).

Dans les recherches sur l'hémolyse, je me suis servi de la méthode viscosimétrique, qui permet très facilement et avec beaucoup d'exactitude, de connaître comment procède l'hémolyse du sang en fonction du temps. Cette méthode a déjà été appliquée par d'autres auteurs (2) pour l'étude de l'hémolyse du sang, produite, soit *in vivo*, soit *in vitro*, par des causes diverses.

A un volume connu de sang défibriné de bœuf, j'ajoutais une quantité mesurée d'extrait (de *cieche*, ou de peau, ou de muscles d'anguille) ou de sérum d'anguille ou bien de liquide *filant*, provenant d'anguilles ou de *cieche*. Dès que le mélange était fait, j'en prélevais une partie et je la mettais dans un viscosimètre Ostwald, où, successivement, je déterminais le temps d'écoulement, en ayant soin, chaque fois, de bien mêler le liquide. Dans d'autres expériences, au contraire, je composais le mélange directement dans le viscosimètre. Je fis presque toujours les déterminations à température du milieu; dans des cas spéciaux seulement, en thermostat, à diverses températures constantes.

Je préparai les extraits en triturant dans le mortier, avec des cristaux de quartz, les *cieche* encore vivantes, ou bien la peau, ou les muscles d'anguille aussitôt saignée et tuée, et en obtenant, de ces bouillies, des extractions avec de la solution de chlorure de sodium à 0,9 %. J'obtins le liquide filant de la manière déjà mentionnée, et le sérum d'anguille en laissant coaguler, à basses températures, le sang recueilli directement du cœur de l'animal ou de la superficie de section du tiers postérieur du corps. J'employai tous ces liquides aussitôt qu'ils étaient préparés et après qu'ils avaient été conservés pendant quelque temps dans une glacière.

Dans les expériences sur la coagulabilité du sang, j'ai suivi le

(1) Voir à ce propos la note précédente, publiée dans les *Atti della Società Toscana di Sc. Natur. Mem.*, vol. XXXI.

(2) G. MORUZZI, *Studio fisico-chimico dell'emolisi da ipotonia* (*Arch. di Fisiol.*, vol. V, p. 185-206, 1908). — E. GARDELLA, *Emolisi da alcali in rapporto alla concentrazione loro* (*Arch. di Fisiol.*, vol. VI, p. 525-835, 1909).

procédé déjà employé dans des recherches précédentes(1) et consistant à établir le temps de coagulation du sang, recueilli directement de l'artère dans des récipients de verre où avaient été placées des quantités déterminées de la substance dont on voulait connaître l'effet sur la coagulation.

Ces expériences furent faites sur le sang de chien, à température du milieu.

Par brièveté, je rapporte seulement les conclusions auxquelles je suis arrivé à la suite de nombreuses expériences, renvoyant, pour les données documentaires, au travail original.

1. Action hémolytique sur le sang.

a) Action de l'extrait aqueux du corps de *cicche*.

Les résultats des expériences ont démontré avec évidence que l'extrait du corps de *cicche* produit une forte augmentation de la viscosité du sang défibriné de bœuf.

Même de très petites quantités d'extrait sont suffisantes pour produire un effet notable, tellement qu'il est à croire que l'extrait de 1 gr. de *cicche* (environ deux *cicche* et demie), ajouté à 1 litre de sang de bœuf est suffisant pour en produire l'hémolyse.

Les variations du temps d'écoulement du sang contenant de l'extrait de *cicche*, observées dans ces expériences, sont reproduites graphiquement dans la figure suivante (fig. 1); les différents diagrammes furent construits en disposant, sur les ordonnées, l'augmentation du temps d'écoulement du sang, et, sur l'abscisse, le temps (en heures) écoulé depuis le mélange du sang (20 cm³) avec l'extrait de *cicche* (0,1-1-5 cm³).

En employant la méthode de Hamburger, je suis arrivé aux mêmes résultats. Avec cette méthode j'ai trouvé que le sang défibriné de bœuf est hémolysé légèrement en solution $\frac{1}{7}$ n de NaCl (= gr. 0,83 ‰). En présence de petites quantités d'extrait de *cicche*, au contraire, il présente une légère hémolyse, même en solutions $\frac{1}{4}$ n et $\frac{1}{3}$ n, c'est-à-dire en solutions de NaCl à 1,46 et à 1,95 ‰.

De la comparaison entre ces résultats sur l'action hémolytique de l'extrait aqueux du corps de *cicche* et ceux qui ont été obtenus par Camus et Gley (*loc. cit.*) avec le sérum d'anguille, il ressort

(1) G. BUGLIA, *Action des cathions sur la coagulabilité du sang* (Arch. ital. de Biol., t. XLII, p. 430-455, 1904) et *Azione anticoagulante dei cationi in rapporto alla diluizione del sangue* (Arch. di Fisiol., vol. III, p. 247-268, 1906). — E. GARDELLA, *Azione anticoagulante degli anioni in rapporto alla diluizione del sangue* (Arch. di Fisiol., vol. II, p. 609-632, 1905).

donc avec évidence que l'extrait de *cieche*, comme le sérum d'anguille, a une action hémolytique sur le sang d'autres animaux. L'analogie entre l'action des deux substances trouve une confirmation, non seulement dans le résultat d'autres de mes expériences (que, par brièveté, je ne rapporte pas), dans lesquelles j'ai déterminé, avec la méthode viscosimétrique, l'action hémolytique du sérum et du sang d'anguille, mais aussi dans le fait que le chauffage produit le même effet sur l'action hémolytique aussi bien de l'extrait de *cieche* que du sérum d'anguille.

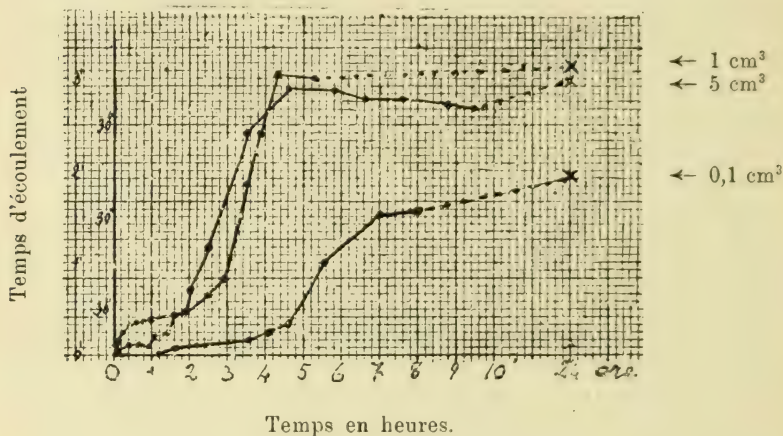


Fig. 1.

A. Mosso (loc. cit.) avait observé, le premier, que le sérum d'anguille chauffé à 100° C, perd sa saveur âcre et sa toxicité. U. Mosso (1), plus tard, démontra que le venin contenu dans le sang de l'anguille (ichthyotoxique) est détruit à la température de 70° C, et, plus récemment, Camus et Gley (l. c.) trouvèrent que le sérum du sang d'anguille perd son action globulicide s'il est conservé pendant 15 minutes à 58° C, tandis que les températures comprises entre 20°-40° accélèrent cette action.

En faisant quelques expériences avec l'extrait de *cieche*, chauffé pendant un temps variable à diverses températures, et quelques autres, dans lesquelles je conservais le sang défibriné contenant

(1) U. Mosso, *Recherches sur la nature du venin qui se trouve dans le sang de l'anguille* (Arch. ital. de Biol., t. XII, p. 229, 1889; Rend. della R. Accad. dei Lincei, p. 804, 1889).

l'extrait de *cieche* à des températures constantes déterminées, j'obtins des résultats analogues à ceux des Auteurs cités.

Temps d'écoulement dès que le mélange est fait ⁽¹⁾	Temps d'écoulement après 5 heures de conservation à la température de				
	0° C	15° C	25° C	37° C	50° C
4',31"	4',33"	6',49"	10',20"	9',26"	4',21"
—	augmentation de 2'	augmentation de 2',18"	augmentation de 5',49"	augmentation de 4',55"	—

(¹) Sang défibriné de bœuf, cm³ 20 + extrait de *cieche* cm³ 0,1. — L'extrait fut obtenu en triturant 50 *cieche* et en faisant l'extraction avec 100 cm³ de solution physiologique.

Cette analogie entre l'action hémolytique du sang d'anguille et celle de l'extrait de *cieche* me fit soupçonner que l'action de l'extrait de *cieche* était peut-être due au sang qu'il contient. Pour éclaircir ce doute — ayant trouvé quelque difficulté dans la préparation des extraits de *cieche* privés de sang — je fis quelques expériences avec des extraits de tissus d'anguille, en conditions telles, que, si l'on ne pouvait exclure d'une manière absolue qu'ils continssent du sang, on devait les regarder comme étant en conditions presque exsangues. Comme matériel d'expérience, je choisis le tissu musculaire et la peau.

Je tuais les animaux par saignée, en leur coupant la tête et la queue. J'anémiais ultérieurement les tissus en pressant à plusieurs reprises le corps dans un linge, de manière à faire sortir, par les superficies de section, les dernières gouttes de sang. Après avoir enlevé la peau, en la retournant comme un doigt de gant, j'extirpais, avec les ciseaux, les masses musculaires des parties latérales et profondes du dos, choisissant celles qui se présentaient blanches et exsangues.

Les résultats de ces expériences ont démontré clairement que l'extrait du tissu musculaire d'anguille, privé de sang, n'a pas

d'influence appréciable sur la viscosité du sang défibriné de bœuf, en d'autres termes, qu'il n'a pas d'action hémolytique.

b) *Action de l'extrait aqueux de peau d'anguille.*

Contrairement à l'extrait du tissu musculaire d'anguille, l'extrait de la peau produit une forte augmentation de la viscosité du sang défibriné de bœuf. Son action hémolytique est à peu près égale à celle du sérum du sang d'anguille et de l'extrait de *cieche*.

Il ne semble pas justifié de vouloir penser que cette action de l'extrait de peau soit due à la minime quantité de sang qui aurait pu rester dans la peau, malgré les précautions prises en la recueillant, car, alors, on pourrait difficilement expliquer comment le tissu musculaire d'anguille, recueilli dans des conditions identiques, ne donnerait pas la même action. D'autre part, il ne me semble pas invraisemblable d'attribuer au tissu cutané une action hémolytique, puisque les résultats d'autres expériences, que je vais rapporter, démontrent que quelques substances, sécrétées extérieurement par les anguilles et par les *cieche*, ont une action hémolytique.

c) *Action du liquide filant obtenu d'anguilles et de cieche conservées en récipient fermé contenant un petit volume de solution physiologique.*

J'ai déjà eu précédemment l'occasion de mentionner le fait que les *cieche*, et aussi les anguilles, enfermées dans une petite quantité de liquide, ont la propriété de le rendre visqueux et filant.

Or, d'un grand nombre d'expériences que j'ai faites, il résulte que ce liquide filant et visqueux a une action hémolysante notable sur le sang défibriné de bœuf.

Que si, au lieu d'ajouter, au sang défibriné de bœuf, le liquide filant qu'on obtient en conservant des *cieche* ou des anguilles dans un petit volume d'eau ou de solution physiologique, on plonge directement dans le sang les animaux vivants, il apparaît également des phénomènes d'hémolyse avant même que survienne la mort de ces animaux.

d) *Action des cieche vivantes plongées dans le sang défibriné de bœuf.*

J'ai fait ces expériences en plongeant un certain nombre de *cieche* vivantes dans une quantité déterminée de sang défibriné de bœuf, que je conservais dans un verre. A différents intervalles de temps, j'en prélevais un échantillon, et, après en avoir déterminé le temps d'écoulement, je le versais de nouveau dans le verre d'où il avait été prélevé.

Les résultats de ces expériences sont reproduits, sous-forme de diagramme, dans la figure suivante (fig. 2).

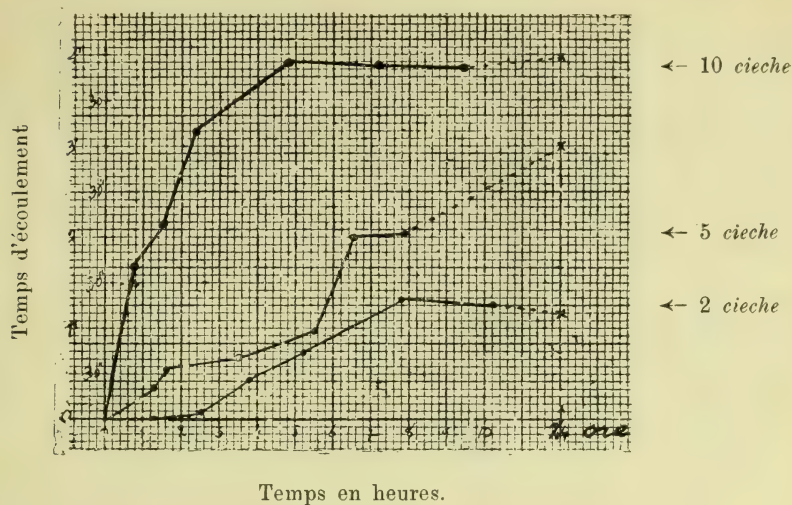


Fig. 2.

Ces diagrammes, comparés avec ceux qui ont été précédemment reproduits (v. fig. 1), démontrent avec beaucoup d'évidence que les *cieche* vivantes, plongées dans le sang défibriné de bœuf, produisent des variations du temps d'écoulement, analogues à celles que produit l'extrait aqueux du corps de *cieche*.

Ces expériences établissent donc que les anguilles et les *cieche* sécrètent extérieurement des substances qui ont une action hémolytante sur le sang de bœuf.

Le liquide filant, qui contient ces substances à action hémolytique, de même que le sérum de sang d'anguille, l'extrait de peau d'anguille et l'extrait de *cieche*, perd son action hémolytique s'il est chauffé au delà d'une certaine température. Et, comme nous l'avons vu pour le sérum de sang d'anguille et pour l'extrait de *cieche*, ainsi également, pour le liquide filant, il existe un *optimum* de température à laquelle se manifeste une action plus intense. On sait en outre, d'après les recherches de U. Mosso (loc. cit.), que le venin du sang d'anguille est détruit par les phénomènes putréfactifs ; or, j'ai pu constater que le liquide filant des *cieche* et des anguilles, s'il est abandonné à l'air, n'a plus, au bout de

quelque temps, d'action hémolytique sur le sang; en même temps, il n'est plus ni filant ni visqueux.

Tout cela est devenu évident pour moi après les nombreuses expériences que j'ai faites, et dont, par brièveté, je ne rapporte qu'une seule.

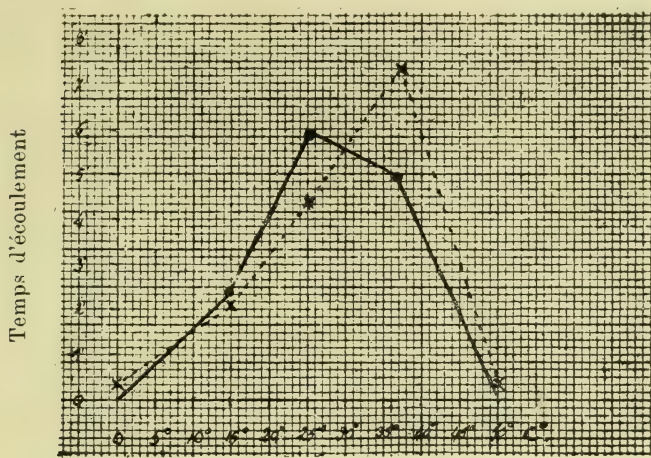
EXPÉRIENCE. — Dans cinq récipients, on met 20 cm³ de sang défibriné de bœuf et l'on y plonge 2 *cieche*; les différents récipients sont conservés pendant 5 heures à diverses températures constantes. Les déterminations du temps d'écoulement du sang furent faites à la température de 17° C.

Temps d'écoulement de l'eau distillée 0,57".

Temps d'écoulement aussitôt après l'immersion des <i>cieche</i>	Temps d'écoulement après 5 heures de conservation à la température de				
	0° C	15° C	25° C	37° C	50° C
5',31"	6'	7',35"	9',39"	12',55"	5',42"
	augmentation de	augmentation de	augmentation de	augmentation de	augmentation de
	29"	2',4"	4',8"	7',24"	11"
	<i>cieche</i> vivantes	<i>cieche</i> vivantes	<i>cieche</i> vivantes	<i>cieche</i> mortes	<i>cieche</i> mortes

Il résulte, de cette expérience, que la température *optimum*, pour l'action hémolytique du liquide filant obtenu des *cieche*, oscille entre 20°-40° C, et que, aux températures de 0° et de 50° C, l'action est presque nulle. Cela coïncide parfaitement avec le résultat des expériences faites par Camus et Gley sur le sérum d'anguille et avec celui que j'ai obtenu avec l'extrait de *cieche*. Cette coïncidence est rendue bien évidente par les deux diagrammes que je rapporte ici, et qui ont été obtenus en disposant, sur les ordonnées, l'augmentation du temps d'écoulement du sang défibriné de bœuf, et, sur l'abscisse, les températures auxquelles

fut conservé, pendant 5 heures, ce sang contenant de l'extrait du corps de *cieche* (diagramme à ligne continue) ou bien les animaux intègres (diagramme à ligne pointillée) (fig. 3).



Température.

Fig. 3.

2. Action sur la coagulabilité du sang *in vitro*.

a) Action de l'extrait aqueux du corps de *cieche*.

Dans la note que j'ai l'intention de publier prochainement sur la toxicité générale de l'extrait de *cieche*, j'aurai l'occasion de mentionner aussi l'action sur la coagulabilité du sang *in vivo*; pour le moment je me borne à rapporter les résultats que j'ai obtenus en recherchant l'action de l'extrait de *cieche* sur la coagulabilité du sang *in vitro*.

J'ai déjà rappelé que Delezenne (loc. cit.) a trouvé que le sérum d'anguille, ajouté *in vitro* au sang d'un autre animal, en anticipe la coagulation.

EXPÉRIENCE I. — Température ambiante, 17° C. Chien ♂ de kg. 18. — On recueille du sang de l'artère fémorale gauche: temps employé pour obtenir les divers échantillons de sang, 3'. L'extrait de *cieche* fut préparé en triturant 50 *cieche* et en faisant l'extraction avec 100 cm³ de solution physiologique.

Sang cm ³	Extrait de cicche cm ³	Temps de coagulation	Annotations	
(au bout de 24 heures)				
20	—	4'	Caillot non laqué .	Sérum, cm ³ 11
	0,1	4'	Id. laqué	1
	0,2	2',45"	Id.	2
	0,5	2',45"	Id. fortement laqué .	0
	5	2',30"	Id. id. id.	0
	10	2'	Id. id. id.	2 1/2
	—	4'	Id. non laqué	10
	5 (chauffé à 55° C pendant 1 heure)	4'	Id. id. id.	8 1/2
	5 (chauffé à 90° C pendant 15 minut.)	4'	Id. id. id. Sérum rose .	6

La couleur laquée du caillot apparaît au bout de 2 heures environ. Après 12 h. le caillot a un aspect gelatineux.

La couleur laquée du
caillot apparaît au
bout de 2 heures en-
viron. Après 12 h. le
caillot a un aspect
gélatineux.

De cette expérience, il résulte que l'extrait aqueux du corps de *cicche* produit une augmentation de coagulabilité du sang artériel de chien; toutefois, si, avant d'être ajouté au sang, l'extrait est chauffé à des températures supérieures à 55° C. environ, il ne produit plus aucune augmentation de coagulabilité.

Le caillot qui s'est formé du sang contenant de l'extrait de *cicche* prend une coloration laquée, et, au bout de quelque temps (12 heures environ), il apparaît de consistance gélatineuse; la quantité de sérum exprimé durant la rétraction du caillot est très petite, et quelquefois nulle.

EXPÉRIENCE II. — T. A., 18° C. Chien ♂ de kg. 22, à jeun depuis 12 heures. On recueille le sang de la carotide de droite; temps employé pour

obtenir les divers échantillons de sang, 1',30". L'extrait de *cieche* fut préparé comme dans l'expérience précédente.

Sang cm ³	Solution physiologiq. cm ³	Solution saccharose à 7,8 % cm ³	Extrait de <i>cieche</i> cm ³	Temps de coagulat.	Annotations
					(au bout de 24 heures)
20	2	—	—	8'	Caillot non laqué. Sér., cm ³ 3.
"	—	—	2	2'	Caillot laqué consistance gélatineuse. Sér., cm ³ 3 ¹ / ₂ .
"	—	—	2	2'	Idem.
4	18	—	—	22'	Caillot non laqué. Sér., cm ³ 18 ¹ / ₂ .
"	16	—	2	2'	Caillot gélatineux laqué. Sér., cm ³ 10.
10	2	10	—	21'	Caillot non laqué. Sér., cm ³ 2.
"	—	10	2	3'	Caillot laqué. Sér., cm ³ 2.
20	2	—	—	8'	Caillot non laqué. Sér. rose, cm ³ 13.

Dans cette seconde expérience, j'ai essayé d'ajouter l'extrait de *cieche* à du sang dilué avec de la solution physiologique ou de la solution de saccharose à 7,8 %, pour voir si l'action accélératrice de l'extrait de *cieche* se manifeste mieux quand la coagulabilité est retardée de quelque manière.

Dans ce cas encore, l'action accélératrice de l'extrait de *cieche* est très évidente. Le caillot subit les mêmes modifications que celui du sang non dilué.

b) *Action de l'extrait de peau d'anguille et du liquide filant, contenant des produits de sécrétion externe des anguilles ou des cieche.*

Comme je l'ai fait pour les recherches sur l'hémolyse, ainsi également pour celles-ci, sur la coagulabilité, j'ai voulu voir si l'extrait aqueux de peau d'anguille et le liquide *filant* provenant d'anguilles et de *cieche* ont une action analogue à celle de l'extrait du corps de *cieche*.

EXPÉRIENCE I. — T. A. 18° C. Chien ♀ de kg. 19. — On recueille le sang de l'artère fémorale gauche. Temps employé pour obtenir les divers échantillons de sang, 2'. L'extrait de peau fraîche d'anguille fut préparé en triturant gr. 7 $\frac{1}{2}$ de peau et en extrayant avec 30 cm³ de solution physiologique. Le liquide filant des *cieche* fut obtenu en tenant gr. 30 de *cieche* enfermés dans un récipient qui contenait 60 cm³ de solution physiologique; celui d'anguille, en enfermant un animal du poids de 100 gr. dans un récipient qui contenait gr. 150 de solution physiologique.

Sang cm ³	Solution physiologiq. cm ³	Solution saccharose à 7,8 $\frac{9}{10}$ cm ³	Extrait de peau d'anguille	Temps de coagulat.	Annotations
					(au bout de 24 heures)
20	—	—	—	10'	Caillot non laqué. Sérum, cm ³ 7.
5	20	—	—	22'	Id. Id., cm ³ 21.
5	15	—	5	10'	Caillot brun laqué, gélatineux. Sérum laqué, cm ³ 11 $\frac{1}{2}$.
10	5	10	—	12'	Caillot non laqué. Sérum rose, cm ³ 13.
10	—	10	5	6'	Caillot brun laqué, gélatineux. Sérum laqué, cm ³ 5.
			Liquide filant sécrété par des anguilles		
5	20	—	—	26'	Caillot non laqué. Sérum rose, cm ³ 7.
5	15	—	5	10'	Caillot brun laqué, gélatineux. Sérum laqué, cm ³ 1.
10	—	10	5	7'	Id. Id.
			Liquide filant sécrété par des <i>cieche</i>		
10	5	10	—	18'	Caillot non laqué. Sérum, cm ³ 9.
10	—	10	5	7'	Caillot rouge brun. Sérum, cm ³ 5.
5	15	—	5	11'	Caillot rouge brun. Sérum hémolytique, cm ³ 18.

De cette expérience, il résulte que l'extrait de peau d'anguille et le liquide filant obtenu d'anguilles et de *cieche* accélèrent, eux aussi, la coagulation *in vitro* du sang de chien.

On observe ainsi que ces liquides ont, sur la coagulabilité du sang, une action analogue à celle du sérum d'anguille et de l'extrait de *cieche*, précisément comme ils ont une action hémolytique analogue.

III.

CONCLUSIONS

1. L'extrait aqueux du corps de *cieche* a une action hémolytique sur le sang défibriné de bœuf, action analogue à celle du sérum de sang d'anguille. L'analogie est confirmée par le fait que les mêmes facteurs qui modifient l'action de l'un modifient aussi celle de l'autre.

L'extrait aqueux de peau d'anguille et le liquide dans lequel on conserve des anguilles, ou des *cieche*, en conditions asphyxiques et qui prend un caractère visqueux filant, ont une action hémolytique analogue à celle de l'extrait du corps de *cieche*, et, par conséquent, analogue à celle du sérum du sang d'anguille. Les mêmes facteurs qui agissent sur l'action hémolytique des uns agissent aussi sur l'action hémolytique des autres.

Tout cela fait regarder comme probable que l'action hémolytique du sérum du sang d'anguille et de l'extrait du corps de *cieche* soit due à des substances ayant des affinités avec celles qui confèrent l'action hémolytique à la peau et au liquide *filant*. L'analyse chimique et le résultat de l'examen histologique pourront confirmer ou détruire cette hypothèse.

2. L'extrait aqueux du corps de *cieche*, comme le sérum d'anguille, a une action accélératrice sur la coagulation *in vitro* du sang de chien.

L'extrait aqueux de peau d'anguille et le liquide *filant* obtenu des anguilles et des *cieche* présentent cette même action.

Les facteurs qui altèrent l'action de l'extrait du corps de *cieche* altèrent aussi celle de l'extrait de peau d'anguille et du liquide filant. On peut donc supposer que l'action accélératrice sur la coagulation du sang *in vitro* est, elle aussi, dans tous les cas, due à une unique substance, et probablement à celle-là même qui a une action hémolytique.

Sur les mouvements des yeux déterminés par des stimulus acoustiques (1).

NOTE du Prof. A. STEFANINI.

(Institut Technique de Pise).

1. — La connexion entre les diverses parties du système nerveux, destinée particulièrement à la défense de l'individu contre les périls dérivant d'actions externes, se révèle principalement par une nombreuse série de réflexes bien connus et étudiés en physiologie.

P. Tullio (2) a décrit récemment un moyen de constater un de ces réflexes, au moyen du déplacement apparent d'un point lumineux observé dans l'obscurité complète, lorsqu'on appuie sur la tête la tige d'un diapason vibrant, ou quand on produit un son dans le voisinage d'une oreille. Ce réflexe ne peut cependant pas être constaté chez toutes les personnes; et, alors même qu'il se produit, ce n'est pas toujours de la même manière chez tous les sujets.

Pour la physiologie de l'organe auditif, il serait intéressant de déterminer avec certitude en quelle direction a lieu le déplacement du globe oculaire, à la suite d'un stimulus acoustique externe. Or c'est ce qu'on ne peut déduire sûrement de la Note citée, de P. Tullio, car, tandis qu'il dit que, dans ses expériences de 1914, l'œil se tournait vers la source sonore, il résulte, de celles qui sont décrites comme plus récentes, que, en plaçant la tige du diapason vibrant au sommet du crâne, le point lumineux semble s'élever, et, en l'appuyant sur un côté, le point semble se mouvoir vers ce même côté, etc. Et puisque le mouvement apparent du point

(1) *Arch. ital. di Otologia, Rinologia e Laringologia*, vol. XXIX, fasc. 2, 1918.

(2) P. TULLIO, *Sulla funzione dei canali semicircolari* (*Bollettino delle scienze mediche*, Bologna, IX, 5, 1917).

lumineux a lieu en direction opposée à celle du globe oculaire, ces dernières observations prouveraient que l'œil tend, au contraire, à se diriger du côté opposé à celui d'où provient le son.

En répétant sur moi-même les expériences avec la méthode Tullio, j'ai observé que, ordinairement, le point lumineux me semblait, à moi aussi, se déplacer vers le point où était appuyé le diapason; mais quelquefois, au contraire, lorsqu'on plaçait le diapason sur le sommet de la tête, en haut, le point lumineux s'abaissait nettement, et si l'on appuyait le diapason au-dessus de l'œil droit, le point se déplaçait vers la gauche.

Probablement, les phénomènes de croisement, bien connus, et la diffusion du son dans toute la tête, laquelle empêche de localiser nettement l'image sonore, peuvent nous fournir une explication de la variabilité des indications que l'on obtient avec cette méthode.

2. — En étudiant la question des battements binauriculaires, j'ai pu observer qu'il y a un moyen beaucoup plus simple pour démontrer le réflexe cochléo-bulbaire.

Si deux diapasons, fixés chacun sur une caisse de résonance et donnant 1 ou 2 battements par seconde, sont placés de deux côtés opposés de la tête, en les mettant sur une table à la distance d'un mètre entre eux, on perçoit nettement le passage du son d'une oreille à l'autre durant chaque battement; ou, plutôt, il semble que le son provienne alternativement tantôt d'un diapason, tantôt de l'autre. Cela démontre d'abord que la composition des vibrations sonores se fait de manière que, successivement, le *maximum* de l'amplitude résultante se vérifie sur des points divers de l'espace, comme il est facile de se persuader qu'il doit en être lorsque deux systèmes d'ondes, de périodes légèrement diverses, se propagent de deux points éloignés.

Or il arrive que, si, ayant la tête entre les deux diapasons qui donnent les battements, on ferme les yeux (même sans faire l'obscurité dans la chambre), on sent mouvoir distinctement les globes oculaires, tantôt tous les deux à droite, tantôt tous les deux à gauche, de manière que les bulbes suivent, pour ainsi dire, le déplacement du son dans l'espace, se retournant en même temps vers la source sonore. Si les battements sont un peu rapides (3 ou 4 par seconde), le mouvement des bulbes est si vif, qu'il est nettement visible sous les paupières closes.

On observe nettement la tendance au mouvement des globes oculaires, même avec les battements produits par deux diapasons *do*,

tenus à la main des deux côtés de la tête, un peu éloignés des oreilles.

Le phénomène se produit également quand on remplace les battements entre les diapasons par deux corps sonores quelconques, donnant la même note ou des notes différentes, et qui soient excités alternativement à droite et à gauche d'une personne tenant les yeux fermés. Il suffit, par exemple, de deux tuyaux d'orgue placés aux deux extrémités d'une soufflerie de Marloye, ou de deux notes éloignées données par un piano ou un harmonium.

On peut aussi employer deux téléphones, excités brièvement et alternativement par un même courant alterné ou périodiquement interrompu. Si, cependant, les téléphones sont tenus tout près des oreilles, le déplacement des globes oculaires ne se produit pas et on remarque seulement la tendance au déplacement. En éloignant les téléphones à environ 30 cm. de la tête, le déplacement des globes oculaires est très net. Cela prouve donc que le bulbe tend à se tourner vers la source sonore; si, cependant, celle-ci est trop près de l'oreille, la rotation devrait être si grande qu'elle devient impossible; et comme elle ne peut effectivement se produire, nous observons seulement la tendance au déplacement.

Quand, pour provoquer le phénomène, on emploie les battements entre deux diapasons, le mouvement alterné des bulbes, qui est très vif si les battements sont rapides, s'arrête tout d'un coup lorsqu'on fait cesser les battements en éteignant les vibrations d'un diapason.

3. — La démonstration d'un mouvement des bulbes peut être rendue objective, en appliquant sur les paupières fermées un petit miroir porté par une membrane qu'on appuie sur l'œil, ou pouvant tourner autour d'un fil tendu sur un anneau, etc. En faisant tomber sur le miroir un faisceau de lumière, les moindres mouvements de la paupière sont révélés par la déviation du faisceau réfléxi.

On aurait observé, de cette manière, que tous les individus ne présentent pas la rotation du bulbe. Le Prof. Gradenigo s'occupe actuellement de cette question, et, pour éliminer les complications dues au mouvement des paupières, il s'applique à la recherche de méthodes d'expérimentation plus précises et plus sûres.

*Sur le mode de se comporter du groupe CH₂
en rapport avec le carboxyle
dans l'acide triméthylensaccharique (1)*

par le Prof. C. PADERI, Chargé de Cours.

(Institut de Matière Médicale et de Pharmacologie expérimentale de l'Université de Pise).

Dans un précédent travail sur le mode de se comporter des acides diméthylenglyconique et monométhylensaccharique dans l'organisme animal (2), j'ai pu constater que le groupe méthylique introduit dans la molécule de l'acide glyconique et de l'acide saccharique présente une grande stabilité. Il résiste en effet, sans se détacher, à l'action des acides et des alcalis *in vitro*, comme aussi aux processus biochimiques, quand il traverse l'organisme.

Cette stabilité du groupe CH₂ dans les acides, mentionnés ci-dessus, dérivant de la glycose, contraste avec le mode de se comporter de ce groupe quand il vient à faire partie d'autres acides organiques, comme, par exemple, l'acide citrique.

En considérant la formule de structure de ces composés, j'ai cru pouvoir attribuer cette stabilité plus grande au mode suivant lequel le groupe CH₂ est lié dans la molécule, et j'ai pensé, précisément, que cela avait lieu par le fait que, dans les acides diméthylenglyconique et monométhylensaccharique, le groupe CH₂ est lié exclusivement à des hydroxyles alcooliques, et sans que, dans l'union, prenne part aucune le carboxyle, tandis que, dans l'acide anhydrométhylencitrique, ce groupe s'attache, par une valence, même au carboxyle.

(1) *Arch. di Farm. sperim. e Scienze affini*, anno XVII, vol. XXVI, 1919.

(2) *Ibid.*, anno XVI, vol. XXIII, et *Arch. ital. de Biol.*, t. LXVI, p. 169.

Ce qui m'a amené à penser cela, c'est le mode de se comporter, envers l'hydrolyse, du groupe CH_2 dans des corps où il est lié exclusivement à des hydroxyles alcooliques.

Schultz et Tollens (1) furent les premiers à étudier l'action de la formaldéhyde sur les composés contenant des hydroxyles, et ils obtinrent des méthylendérivés de nombreux alcools auxquels ils donnèrent le nom de *formals*.

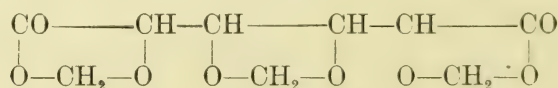
Or, dans ces composés, comme par ex. dans la mannite-formal, dans la sorbite-formal, etc., dans lesquels le groupe méthylénique est lié à des hydroxyles alcooliques, la stabilité de ce groupe est très grande, à tel point qu'on parvient difficilement à le détacher, alors même qu'on soumet le composé à l'action des alcalis et des acides.

D'après cela, il est permis de supposer que les acides diméthylglyconique et monométhylensaccharique, qui contiennent, eux aussi, le groupe CH_2 lié exclusivement à des hydroxyles alcooliques, se comportent également, relativement à ce groupe, de la même manière que les dérivés méthyléniques des alcools polyvalents.

Mais, ainsi que j'ai conclu dans le travail cité plus haut, la question de l'influence que le mode de liaison du groupe méthylénique dans la molécule peut exercer sur la stabilité d'un produit ne pourra être résolue avec certitude qu'à la suite de nouvelles recherches, qui nous fassent connaître comment se comportent les composés qui contiennent le groupe CH_2 en rapport avec le carboxyle.

J'ai repris dans ce sens l'étude de la question, et, dans le présent travail j'expose les résultats obtenus en expérimentant avec l'acide triméthylensaccharique préparé pour la première fois par de Brujn et Ekenstein (2).

Cet acide a la formule de structure suivante:



d'où il ressort qu'il contient trois groupes méthyléniques, dont un est lié exclusivement à deux hydroxyles alcooliques, tandis que

(1) *Ueber die Verbindungen der mehrwerthigen Alkohole mit Formaldehyd* (Ann. Chem., 289).

(2) DE BRUJN et EKENSTEIN, *Travaux de Chimie des Pays-Bas*, 1901.

les deux autres sont liés chacun par une valence à l'hydroxyle alcoolique et par l'autre valence au carboxyle.

J'ai choisi à dessein cet acide, précisément à cause de sa structure. Comme il contient, dans sa molécule, des groupes méthyléniques liés exclusivement à des hydroxyles alcooliques et des groupes méthyléniques liés aussi aux carboxyles, cet acide se prête bien pour étudier la question que je me suis proposé d'approfondir. Et en vérité, si, dans cet acide, avec l'hydrolyse *in vitro* et avec son passage à travers l'organisme, il n'y avait de mis en liberté que les groupes méthyléniques qui sont en rapport avec les carboxyles, le fait, en l'absence de toute modification dans le noyau principal, ne pourrait être attribué à autre chose qu'au mode de liaison de ces groupes dans la molécule.

Me conformant à la méthode pratiquée par de Brujn et Ekenstein, j'ai préparé l'acide triméthylensaccharique en chauffant jusqu'à complète fusion de l'acide saccharique et du trioxyméthylène.

On obtient un liquide huileux coloré légèrement en jaune, qui, en refroidissant, laisse déposer une petite quantité de substance cristallisée. J'ai séparé par filtration ces cristaux et j'ai tenu le liquide pendant 8 jours dans l'exsiccateur.

L'acide triméthylensaccharique se présente sous forme d'un liquide huileux; il dévie à droite la lumière polarisée $[\alpha]_D = +62$.

A froid, il ne réduit pas la solution ammoniacale de nitrate d'argent; à chaud, au contraire, il la réduit avec formation du miroir métallique.

Avec cet acide, j'ai pratiqué des recherches *in vitro* et sur les lapins, dans le but de voir si la substance était hydrolysable avec mise en liberté des groupes méthyléniques sous forme d'aldéhyde formique.

Dans un premier essai, j'ai mélangé 15 centigr. de substance avec 20 cm³ d'eau légèrement acidulée avec de l'acide sulfurique; j'ai mis le mélange dans un petit verre et j'ai chauffé à bain-marie bouillant.

En faisant condenser les vapeurs qui se dégageaient du mélange sur les parois d'un entonnoir de verre renversé sur le verre, j'ai pu constater, dans le liquide condensé, la présence d'aldéhyde formique. Ce liquide, en effet, réduisait la solution ammoniacale de nitrate d'argent et donnait, positives, les réactions ordinaires de cette aldéhyde.

Après avoir réduit, au moyen de l'évaporation, le liquide du verre à environ un tiers de son volume primitif et l'avoir ensuite laissé à lui-même, il s'est produit, avec le refroidissement, un

trouble du liquide et un léger sédiment, qui, au microscope, s'est montré constitué en grande partie par des fins cristaux en forme d'aiguilles.

Le fait que, dans les vapeurs qui se développent lorsqu'on chauffe l'acide triméthylsaccharique avec de l'eau légèrement acidulée au moyen de l'acide sulfurique, il se trouve de l'aldéhyde formique constitue indubitablement une preuve péremptoire qui permet d'affirmer que la substance est hydrolysable avec détachement de groupes méthyléniques. Et ce fait pourrait aussi autoriser à conclure que, dans l'hydrolyse de l'acide triméthylsaccharique, les groupes méthyléniques qui se détachent pour donner lieu à de l'aldéhyde formique sont précisément ceux qui, dans la molécule, se trouvent en rapport avec les carboxyles.

En effet, si l'on considère que l'acide triméthylsaccharique ne diffère de l'acide monométhylsaccharique que par les deux groupes CH_2 en connexion avec les carboxyles, et que, d'autre part, l'acide monométhylsaccharique n'est pas hydrolysable, il apparaît logique de conclure que l'aldéhyde formique qui se développe dans l'hydrolyse de l'acide triméthylsaccharique doit être attribuée aux groupes méthyléniques qui sont en rapport avec les carboxyles.

On aurait, toutefois, une preuve péremptoire pour établir que, dans l'acide triméthylsaccharique, ce sont les groupes méthyléniques en connexion avec les carboxyles qui se détachent, si, dans l'hydrolyse de cet acide, on pouvait constater un des faits suivants:

- 1) que la quantité d'aldéhyde qui se développe dans l'hydrolyse d'une molécule d'acide triméthylsaccharique correspond à la quantité que peuvent donner deux groupes méthyléniques;
- 2) que l'acide monométhylsaccharique reste comme produit final de l'hydrolyse de l'acide triméthylsaccharique.

Relativement au premier fait — c'est-à-dire si l'aldéhyde qui s'est formée d'une quantité déterminée d'acide triméthylsaccharique correspond à celle que, théoriquement, les groupes méthyléniques en rapport avec les carboxyles pouvaient engendrer —, j'ai fait de nombreux essais sans pouvoir obtenir des résultats concluants, n'ayant pas trouvé de méthode qui me permit de doser l'aldéhyde formique qui se produisait durant l'hydrolyse.

La chose aurait été facile, si, avec la distillation, j'avais pu séparer toute l'aldéhyde qui s'était produite, mais, ni avec la distillation à feu direct, ni en distillant dans un courant de vapeur on ne parvient à faire passer toute l'aldéhyde, car une portion

de celle-ci reste toujours dans le ballon, alors même que le liquide est réduit à un petit volume.

D'autre part, il n'était pas même possible de faire la recherche quantitative directement dans le liquide contenant l'aldéhyde formique qui s'était formée par hydrolyse de l'acide triméthylensaccharique, à cause des autres substances contenues et qui, comme je l'ai vu à l'expérience, entravaient la recherche. J'ai dû, par conséquent, abandonner l'idée d'établir le nombre des groupes méthyléniques qui se détachent dans l'hydrolyse de l'acide triméthylensaccharique en dosant la quantité d'aldéhyde qui se développe et je me suis proposé, dans mes recherches, de savoir quels sont, outre l'aldéhyde formique, les produits qui prennent origine dans l'hydrolyse de l'acide triméthylensaccharique.

Dans ce but, j'ai mélangé 2 gr. d'acide triméthylensaccharique avec 100 cm³ d'eau, acidulée avec quelques gouttes d'acide sulfurique, et j'ai chauffé à bain-marie bouillant pendant 1 heure. Au bout de ce temps, j'ai mis le cristalliseur contenant la substance dans l'exsiccateur sur la chaux vive, où je l'ai laissé jusqu'à la complète évaporation du liquide. Il resta, comme résidu, une substance blanche, fortement attachée au fond et aux parois du cristalliseur. J'ai repris ce résidu avec 15 cm³ d'eau bouillante et j'ai filtré en filtre chauffé. Le liquide filtré, en se refroidissant, laissait déposer de nombreux cristaux en forme d'aiguilles. Au bout de 24 heures, j'ai recueilli ces cristaux sur un filtre, je les ai essuyés avec du papier buvard et je les ai ensuite purifiés en les recristallisant par l'eau bouillante.

La substance ainsi obtenue se présentait cristallisée en aiguilles, peu solubles dans l'eau froide, solubles dans l'eau bouillante, et la solution avait une réaction fortement acide. La substance se dissolvait facilement dans les alcalis, et, avec de la solution de carbonate de sodium, elle présentait de l'effervescence.

Point de fusion 146°.

Ces caractères que la substance présentait correspondent à ceux de l'acide monométhylensaccharique.

Les résultats de ces recherches nous amènent par conséquent à conclure que, dans l'hydrolyse de l'acide triméthylensaccharique, il y a formation d'acide monométhylensaccharique. Ce sont donc les groupes méthyléniques en rapport avec les carboxyles qui se détachent pour donner lieu à de l'aldéhyde formique, tandis que le groupe méthylénique lié aux hydroxyles alcooliques n'est pas modifié.

Expériences sur les lapins.

Également en traversant l'organisme animal, l'acide triméthylensaccharique cède des groupes méthyléniques, donnant lieu à de l'aldéhyde formique qui est éliminée avec les urines.

A un lapin du poids de kg. 2,400 on administre, par la voie de l'estomac, gr. 2 d'acide triméthylensaccharique mélangé avec 60 cm³ d'eau.

Le lapin, après l'administration de la substance, refuse la nourriture et se tient blotti dans un angle de la cage. Vers le soir, il commence à manger, et, durant le temps qu'il a été tenu en observation (48 heures), il n'a rien présenté de notable.

Dans les 24 heures, le lapin a émis 190 cm³ d'urine, de réaction neutre.

Essayée avec de la solution ammoniacale de nitrate d'argent, l'urine donne une réduction à froid; à chaud, la réduction s'effectue plus promptement et avec une plus grande intensité.

On soumet 150 cm³ à la distillation, et l'on recueille 10 cm³ de liquide distillé; à l'essai, ce liquide donne, très marquées, les réactions de l'aldéhyde formique.

La réaction positive donnée par le liquide distillé ne nous autorise cependant pas à conclure, d'une manière absolue, que l'acide triméthylensaccharique se soit dédoublé dans l'organisme, parce qu'il reste le doute que l'acide en question ait été éliminé tel quel, et que l'aldéhyde formique trouvée dans le liquide distillé doive être attribuée à l'hydrolyse subie par l'acide durant la distillation. Cependant, si l'on tient compte que l'hydrolyse *in vitro*, spécialement dans un milieu neutre, a lieu lentement et après que l'acide a été chauffé longtemps, tandis que, dans le liquide distillé, l'aldéhyde se trouve en certaine quantité dès les premières gouttes, le doute n'a plus de raison de subsister.

Quoi qu'il en soit, j'ai fait une autre expérience avec l'urine d'un 2^e lapin traité, comme le précédent, par 2 gr. d'acide triméthylensaccharique.

Ce lapin également, après l'administration de la substance, n'a rien présenté de notable.

Dans les 24 heures, il a émis 210 cm³ d'urine de réaction légèrement alcaline qui réduit à froid la solution ammoniacale de nitrate d'argent.

J'ai mis cette urine dans un ballon pour lavage de gaz de Drechsel et j'y ai fait barboter longuement de l'air purifié. L'air

qui traversait l'urine, je l'ai fait barboter dans une solution ammoniacale de nitrate d'argent chaude.

Comme résultat, j'ai obtenu, bien que lentement, la réduction de la solution argentique.

Étant exclu le chauffage, qui pouvait faire penser que l'hydrolyse de l'acide tryméthylensaccharique dans l'urine était la cause de la formation d'aldéhyde formique, cette expérience nous porte à conclure que, dans l'urine, l'aldéhyde formique se trouve préformée. Elle dépend donc de la scission de l'acide triméthylensaccharique survenue dans l'organisme.

Du reste, le fait même que l'urine des lapins traités par la substance en étude réduit à froid la solution ammoniacale de nitrate d'argent, tandis que l'acide triméthylensaccharique, à froid, n'a aucun pouvoir réduisant, témoigne, lui aussi, que l'urine des lapins en expérience contenait de l'acide formique.

On peut conclure, par conséquent, que, dans l'organisme également, comme *in vitro*, l'acide triméthylensaccharique perd des groupes méthyléniques qui donnent lieu à la formation d'aldéhyde formique.

Le manque de substance m'a empêché de multiplier les expériences et de rechercher si, dans l'urine, après l'administration de l'acide triméthylensaccharique, il se trouve de l'acide monométhylensaccharique, et d'avoir ainsi la preuve péremptoire que l'aldéhyde formique qui se forme de l'acide triméthylensaccharique dans l'organisme est en dépendance des groupes méthyléniques en connexion avec les carboxyles.

Toutefois, après les résultats obtenus *in vitro*, et connaissant le mode de se comporter de l'acide monométhylensaccharique dans l'organisme, je crois qu'il n'y a pas de doute sur l'origine de l'aldéhyde formique qui passe dans l'urine des lapins traités par de l'acide triméthylensaccharique.

On peut donc conclure que, aussi bien *in vitro* qu'à travers l'organisme, l'acide triméthylensaccharique est hydrolysé avec mise en liberté de groupes méthyléniques sous forme d'aldéhyde formique et que les groupes méthyléniques qui se détachent de la molécule sont précisément ceux qui se trouvent en rapport avec les carboxyles.

La stabilité des groupes méthyléniques, dans les composés que j'ai étudiés, est donc en rapport avec le mode suivant lequel ces groupes sont liés dans la molécule: quand ils sont liés exclusivement à des hydroxyles alcooliques, comme dans les acides dimé-

thylenglyconique et monométhylensaccharique, ils ont une grande stabilité, à tel point qu'on parvient difficilement à les détacher; quand, au contraire, ils se trouvent en connexion avec les carboxyles, comme dans l'acide triméthylensaccharique, ils sont moins stables et peuvent être facilement détachés.

Naturellement je n'entends point donner à cette conclusion une signification générale, dans le sens d'admettre que tous les dérivés méthyléniques dans lesquels le groupe CH_2 est lié à des hydroxyles alcooliques présentent le caractère d'une grande stabilité. Je crois même que le détachement des groupes méthyléniques, alors même qu'ils sont liés à des hydroxyles, est possible, spécialement lorsque le noyau fondamental auquel s'attache le CH_2 représente un produit chimique facilement décomposable par nature. Mais, dans les corps doués par eux-mêmes d'une certaine stabilité, comme les acides que j'ai étudiés, les dérivés méthyléniques acquièrent, eux aussi, une certaine stabilité, quand les groupes méthyléniques sont liés exclusivement à des hydroxyles alcooliques, tandis que ces dérivés sont peu stables quand le groupe CH_2 est en rapport avec le carboxyle.

*Contribution à la pharmacologie
des organes hématopoétiques.
Action du manganèse colloïdal (1).*

NOTE PRÉLIMINAIRE du D^r L. CORRIDI.

(Institut d'Études supérieures de Florence. Laboratoire de Matière médicale,
dirigé par le Prof. G. Coronedi).

La présente Note, de caractère préliminaire, concerne des expériences qui rentrent dans l'ordre des études commencées en 1912 par Coronedi, et qu'il a successivement poursuivies dans ces dernières années, avec le concours de ses divers collaborateurs, sur le manganèse lié à l'acide nucléinique, aux nucléines, etc. (2). L'année dernière (1918), à l'Institut Pharmacologique de Padoue, qui lui donnait l'hospitalité, Coronedi, dans le but d'examiner quelques aspects de l'intéressante question, prépara un hydrate de manganèse colloïdal stable, qui forme présentement un sujet d'étude dans ce laboratoire et dans plusieurs Instituts cliniques.

J'ai employé, pour mes recherches, le produit préparé en grand, sous la direction de Coronedi, par l'établissement chimique industriel de L. Molteni et C^{ie} de Florence; produit auquel on a donné le nom de *manganase* (*manganasi*), pris des très intenses propriétés oxydasiques dont il est doué.

L'hydrate de manganèse colloïdal stabilisé se présente sous forme d'écaillés luisantes de couleur rouge grenat, ou en poudre, de

(1) *Archiv. di Farmacol. speriment. e Scienze affini*, 1919.

(2) CORONEDI et BARBIERI, *Bollett. della Soc. Medica di Parma*, luglio 1912.
CORONEDI, *Relazione sul IX Congresso internaz. dei fisiologi di Groninga* (*Arch. di Fisiol.*, XII, fasc. 2, 1914). — BOCCHI et BARBIERI, *Bollett. della Soc. Med. di Parma*, febbraio 1913.

couleur rouge brique clair. Il est inaltérable, thermostable et soluble dans l'eau. Grâce à des expériences adaptées et souvent répétées, au cours de cette année, Coronedi a pu établir que les solutions de *manganase* à 0,25 ‰, dans du chlorure de sodium à 0,7 ‰, se montrent parfaitement isotoniques.

Dans cette Note, j'exposerai brièvement les modifications obtenues dans le sang des animaux soumis à l'action du médicament, toujours administré par voie hypodermique; cette courte note sera suivie d'un travail plus complet, actuellement en cours, sur les organes hématopoétiques.

Les animaux d'expérience furent des chiens et des lapins sains, que l'on tint à une diète fixe et dont on contrôla de temps en temps le poids corporel. Avant d'administrer la manganase, je m'assurai toujours de l'intégrité rénale et j'établis, au moyen d'examens répétés, l'existence d'un certain équilibre dans le rapport entre les divers éléments figurés du sang. Le comptage des globules rouges et des globules blancs fut exécuté avec la méthode de Thoma-Zeiss, le taux hémoglobinique fut déterminé avec l'appareil de Fleischl et la formule leucocytaire avec des préparations par frottis, colorées avec la méthode combinée May-Grunwald-Giemsa selon Papenheim. A chaque examen chromocytométrique du sang, je fis toujours suivre la réaction indophénolique, qui, comme on le sait désormais, est toujours apte à dévoiler la présence des granules d'oxydase contenus dans les leucocytes. Sapegno (1), dans une monographie à ce sujet, a conseillé de modifier la technique de Schultze (2) pour la recherche des oxydases dans le sang: il propose d'employer deux solutions alcooliques à 1 ‰ de diméthylparaphénylendiamine et de naphтол α, qu'il mélange en parties égales au moment d'en faire usage, en en étendant ensuite une goutte sur un verre porte-objet chauffé à la Cesaris-Demel; après une brève évaporation, on étend sur le porte-objet un verre couvre-objet, avec lequel on a pris une goutte de sang en examen. On lute, avec de la vaseline, les bords de la préparation, qui, peu après, est prête pour l'observation. Avec la méthode de Sapegno, on évite l'usage des fixateurs (formaline, alcool), déjà employés par Winkler et par Schultze (*loc. cit.*), et qui peuvent, raisonnablement, modifier la sensibilité de la réaction. J'ai adopté, dans mes recherches, la technique de Sapegno, dont l'exactitude

(1) SAPEGNO, *Pathologica*, vol. II, n. 33, 1910.

(2) SCHULTZE, *Ziegler's Beiträge*, Bd. XLV, Hf. I. 1909. — WINKLER, *Folia haematologica*, 1907.

a déjà été prouvée par de précédentes recherches de Manfroni (1) exécutées dans le laboratoire dirigé par Coronedi; toutefois, la diméthylparaphénylendiamine étant venue à me manquer, et n'ayant pu me la procurer, à cause des conditions actuelles du marché chimique, j'ai employé la tétraméthylparaphénylendiamine, qui s'est montrée, d'ailleurs, très adaptée pour cette recherche, comme j'ai pu m'en assurer au moyen de nombreux essais préliminaires, exécutés en opérant, d'abord sur des coupes de pommes de terre fraîches, puis sur le sang.

Avant de rapporter les résultats de mes expériences, je dis d'abord que, à la suite de l'administration, par voie hypodermique, de la manganase, je n'observai jamais de phénomènes irritatifs locaux, ou de faits toxiques généraux; je pus, au contraire, constater presque constamment une sensible augmentation du poids corporel, à la suite des injections répétées pendant plusieurs jours consécutifs.

A ce propos je dois faire remarquer que mes observations concordent parfaitement avec les récents résultats expérimentaux, encore inédits, de Coronedi. En effet, d'après ce qu'il m'a communiqué, ce n'est qu'à la suite de l'injection endoveineuse de doses très élevées de manganase colloïdale (par ex. gr. 0,45 de manganase chez un lapin du poids de gr. 1700), qu'il est possible d'observer l'apparition de graves symptômes toxiques (albuminurie, hémoglobinurie, cylindrurie, état général de dépression, etc.), à la suite desquels, dans le court intervalle de quelques jours, on peut même avoir la mort de l'animal; l'examen macroscopique et microscopique du rein met alors en relief l'existence d'une néphrite parenchymateuse aiguë, qui constitue la donnée principale de la nécroscopie. L'examen microscopique, exécuté soit sur des préparations à frais, soit sur des préparations fixées et colorées, a démontré l'existence de nombreux amas de granules métalliques, spécialement dans la moelle osseuse et dans le rein. A son temps, Coronedi publiera le matériel recueilli cette année à ce sujet (2).

L'absorption du manganèse colloïdal, de la part de la superficie sous-cutanée, s'est toujours montrée très rapide; j'ai même cherché à déterminer la rapidité de cette absorption, en injectant, dans le sac lymphatique dorsal de quelques grenouilles, 1 cm³ de solution

(1) MANFRONI, *Boll. della Soc. Med. di Parma*, luglio 1914; *Arch. di Fisiologia*, vol. XIII, p. 345, 1915.

(2) Confr. SABBATANI, *Azione farmacologica del solfuro mercurico colloïdale* (*Arch. di Fisiol.*, vol. XIII, 1915).

de manganase à 0,25 % et en expérimentant, *in vitro*, avec la tétraméthylparaphénylendiamine et le naphтол α , une trace du contenu du sac lymphatique prélevée à des intervalles de temps variant de 5 à 10 minutes. J'ai pu établir ainsi, au moyen d'essais répétés, que dans un intervalle de temps qui peut osciller entre 25 et 30 minutes, tout indice de présence de la manganase dans le sac lymphatique fait défaut.

Je dois ajouter que j'étudiai aussi la résistance globulaire chez quelques animaux soumis aux injections de manganase, et je ne pus jamais constater une modification appréciable de cette résistance.

Par brièveté, je ne rapporterai point en détail toutes les particularités des expériences, j'en donnerai seulement succinctement les résultats. Les faits les plus importants, et qui furent constamment observés, concernent l'élévation de la température, l'importante augmentation du nombre des leucocytes et enfin l'apparition ou l'intensification vraiment considérable de la réaction indophénolique.

D'ordinaire, la température augmente immédiatement après l'injection et atteint le *maximum* au bout de six heures environ; le jour suivant elle se maintient de peu supérieure à la moyenne normale, à laquelle elle revient généralement le troisième jour. En même temps que l'élévation thermique, on observe une forte leucocytose, qui est déjà appréciable quelques heures après l'injection, mais qui n'atteint sa valeur *maximum* qu'au bout de vingt-quatre heures environ, pour décroître ensuite progressivement jusqu'à ce qu'elle disparaisse en trois à quatre jours. On peut donc dire qu'il existe presque un parallélisme entre hyperhémie et leucocytose; mais, tandis que la première atteint son point le plus élevé quelques heures seulement après l'injection et disparaît bientôt, la leucocytose, au contraire, n'arrive à son *maximum* qu'au bout de vingt-quatre heures environ et se prolonge plus longuement. Le retard dans l'apparition du *maximum* de valeur de la leucocytose et la prolongation de celle-ci sont des faits facilement explicables, si l'on pense au mécanisme de production de la leucocytose même: les organes hématopoétiques excités emploient un certain temps pour répondre au stimulus, et le sang, dans lequel ont été versés en grand nombre les jeunes éléments blancs, ne peut reprendre sa composition normale qu'après quelque temps.

La réaction indophénolique, elle aussi, devient toujours évidente quelques heures après l'injection: elle atteint son *maximum* le

jour suivant et elle se prolonge pendant plusieurs jours encore, en décroissance progressive.

Durant l'aecmé de cet intéressant phénomène, il est facile de compter, dans chaque champ microscopique, de nombreux leucocytes (8-10 et plus) chargés de granules d'oxydase, faciles à distinguer parce qu'ils sont fortement colorés en bleu.

Tels sont les faits que j'ai constamment observés dans toutes les expériences exécutées. J'ajoute que, chez quelques animaux soumis aux recherches, je constatai une légère diminution initiale du nombre des globules rouges et du taux hémoglobinique: il s'est toujours agi de modifications très fugaces, car, dans tous les cas, l'équilibre s'est rétabli en deux ou trois jours.

Dans mes recherches, j'ai tenu compte de l'influence que la dose du médicament peut exercer sur les modifications du sang. Chez quelques animaux, en effet, j'employai, par voie hypodermique, une petite dose unique de manganase (1 cm³ de solution à 0,25 ‰); chez d'autres, au contraire, j'injectai de petites doses journalières, et, enfin, dans un troisième groupe d'animaux, j'administrai une dose massive du même médicament (4 cm³ de solution à 0,25 ‰). Chez les premiers, j'observai que la leucocytose et la réaction indophénolique, qui deviennent évidentes six ou sept heures après l'injection, atteignent le *maximum* le jour suivant, puis décroissent progressivement les jours suivants, pour revenir à leur degré normal le 4^e ou le 5^e jour. Au contraire, chez les animaux traités par des doses journalières faibles, la leucocytose et la réaction indophénolique subirent, le jour qui suivit la première injection, la même augmentation que dans les cas précédents, mais cette augmentation ne fut plus atteinte les jours suivants, bien que l'on continuât l'administration du produit. Enfin, après l'injection d'une dose massive de manganase, j'observai constamment une réaction leucocytaire et oxydasique très inférieure à celle qui avait été déjà observée dans les cas précédents; au contraire, chez les animaux auxquels fut injectée, au bout de quelques jours, une petite dose de manganase (1 cm³ de la solution à 0,25 ‰), j'obtins alors une très forte leucocytose et une réaction oxydasique plus énergique.

Ces faits m'induisent raisonnablement à penser que les animaux soumis aux injections journalières s'habituent à l'action pharmacologique, de manière qu'ils ne présentent plus la même vivacité de réaction que celle qu'on avait observée après la première injection. De plus, d'après les résultats expérimentaux, on constate que les doses fortes de manganase sont suivies de réactions moins

évidentes que les doses petites; cela pourrait peut-être s'interpréter comme dépendant d'un excès de stimulation sur les organes hématopoétiques.

Il n'est personne qui ne voie l'importance de ces résultats, lesquels devront guider le clinicien dans l'emploi de la manganase, en en conseillant la dose et le moment d'administration.

Les préparations par frottis colorées, dans lesquelles fut établie la formule leucocytaire chaque fois, en exécutant le comptage sur au moins trois cents globules blancs, ne révélèrent pas d'appréciables modifications du rapport normal entre les diverses formes leucocytaires. J'observai seulement, avec une certaine constance, une légère et transitoire augmentation des formes de passage. De même aussi, il ne m'a pas été donné de constater l'apparition d'éléments anormaux, soit de la série hémoglobinique, soit de la série blanche.

J'ajoute que, dans mes expériences, les animaux qui se sont montrés les plus sensibles à l'action de la manganase ont été les chiens: chez quelques-uns de ceux-ci, en effet, le nombre des leucocytes dépassa 39.000, tandis que, chez les lapins, il ne dépassa jamais 19.000.

De plus, la réaction indophénolique fut beaucoup plus évidente chez les chiens que chez les lapins, phénomène d'autant plus important que le sang normal des premiers se montre presque dépourvu de globules blancs avec granules d'oxydase, tandis que celui des seconds en contient ordinairement une faible quantité.

Avant de clore la série des expériences, j'ai voulu aussi essayer le pouvoir chimiotaxique de la manganase, en recourant à la méthode bien connue de l'introduction, sous la peau des lapins, de petits tubes capillaires contenant le produit. Le résultat des expériences m'a prouvé que celui-ci n'exerce aucune action chimiotropique positive sur les leucocytes. Cette donnée nous induit à exclure que la manganase puisse trouver, à ce point de vue, un utile emploi dans les applications locales.

En établissant une comparaison entre les résultats que j'ai obtenus avec la manganase et ceux déjà rapportés par Manfroni, après administration de l'oxydasol (*ossidasolo*) de Coronedi, on voit que, entre l'action de l'un et celle de l'autre médicament, il n'y a pas de différences substantielles; en tout cas ces différences semblent plutôt de quantité que de qualité, en faveur du composé mangano-

nucléinique. Pour l'un comme pour l'autre, la leucocytose, l'hyperthermie et la réaction indophénolique, vive et durable, représentent les faits caractéristiques et importants qui ont été constamment observés. Manfroni a aussi constaté, toujours, une hypoglobinhémie accompagnée d'une diminution du taux hémoglobinique; dans beaucoup de cas j'ai observé les mêmes faits, mais non d'une manière constante. Des études ultérieures et plus complètes sur les organes hématopoétiques sont maintenant en cours, qui apporteront une nouvelle lumière sur la question.

En attendant, j'ai voulu faire connaître brièvement les résultats préliminaires de mes recherches, dont l'importance ne saurait être contestée, surtout si l'on pense aux nombreuses contingences morbeuses dans lesquelles la manganase pourrait trouver un utile emploi. On connaît déjà les brillants résultats thérapeutiques (1) obtenus avec l'oxydasol, et, comme il résulte qu'il y a une analogie inattendue, au moins dans certaines limites, entre l'action de ce médicament et celle de la manganase, nous sommes induits à bien espérer aussi pour cette dernière. Du contrôle clinique, qui est déjà en action, nous attendons la confirmation, ou non, de notre supposition.

(1) CATTANEO, *L'Ospedale dei bambini*, n. 6, Parma, 1914. — GALLENGA, *Annali di Ottalmologia*, XLII, fasc. 3-4, 1914. — CASOLINO, *Annali di Ottalmologia*, XLIII, fasc. 8, 1914.

GIUSEPPE STERZI

Le 17 février 1919, expirait à Arezzo le Dr GIUSEPPE STERZI, Professeur ordinaire d'Anatomie humaine normale à l'Université de Messine.

Il était né à Cittadella (Padoue), de famille véronaise, le 19 mars 1876. Venu tout jeune en Toscane, il accomplit ses études secondaires à Massa-Carrara et ses études de médecine à l'Université de Pise, où, encore étudiant, il fut admis dans l'Institut Anatomique du Prof. Romiti comme élève interne et nommé ensuite pro-assistant. Le Prof. Bertelli, alors assistant dans cet Institut, avait pris un soin particulier de l'éducation scientifique du jeune élève, et, étant passé lui-même à la direction de l'Institut Anatomique de Padoue, il s'était empressé d'appeler Sterzi auprès de lui, en qualité d'Aide, dès que celui-ci eut obtenu, avec le plus grand honneur, son Diplôme de Doctorat à l'Université de Pise, en 1899. Sterzi occupa cette charge à Padoue pendant onze ans, s'appliquant au travail avec une ardeur admirable. En 1904, il obtint la Libre Docence *per titoli* en Anatomie humaine normale, et, peu après, il fut chargé de l'enseignement de l'Anatomie topographique. En 1910, il obtint, au concours, la charge de Professeur extraordinaire d'Anatomie à l'Université de Cagliari, où il demeura cinq ans, au cours desquels il fut nommé Professeur ordinaire. En 1915, sur sa demande, il fut transféré à l'Université de Messine, mais ayant été appelé presque en même temps sous les armes, il ne put jamais rejoindre son nouveau poste. En 1917, tandis qu'il se trouvait déjà à Arezzo, à la direction des hôpitaux militaires,

en qualité de lieutenant-colonel médecin de complément, il fut commandé à l'Université de Camp de Padoue. Revenu ensuite à son emploi précédent, il continua à s'y appliquer toujours avec zèle et abnégation, et c'est là qu'il tomba, victime de l'épidémie qui sévissait plus particulièrement parmi les soldats.

La science anatomique italienne perd dans Sterzi un de ses plus distingués et de ses plus actifs disciples. Bien qu'il fût encore jeune, sa renommée, depuis nombre d'années déjà, avait franchi les confins de l'Italie et nous avons un témoignage de la faveur et de l'intérêt avec lesquels étaient accueillies ses publications dans les jugements nombreux et flatteurs imprimés à leur sujet et dans les prix qu'elles lui avaient valu en Italie et à l'étranger. A ses qualités de valeureux observateur, s'ajoutaient celles, non moins remarquables, de très habile enseignant.

Il serait impossible de traiter, en quelques lignes, de l'œuvre scientifique de Sterzi; c'est pourquoi nous nous bornerons à faire remarquer comment, dans toutes ses recherches, il est resté fidèle au principe, qu'on ne peut parvenir à la parfaite connaissance des dispositions anatomiques de l'homme que par le moyen de l'Anatomie et de l'Embryologie comparées.

Parmi les diverses questions sur lesquelles se porta son activité, il en est une à laquelle il s'appliqua de préférence; ce fut celle qui concerne l'étude du système nerveux central. Dans une première série de recherches, il traita des méninges médullaires des vertébrés, parvenant à modifier profondément les concepts généralement acceptés à leur sujet. Il exposa ensuite, dans un autre volumineux travail, l'anatomie comparée et le développement des vaisseaux sanguifères de la moelle épinière, des cyclostomes à l'homme. Ensuite, ayant pénétré plus profondément dans l'étude du névraxe, il illustra quelques organes annexes au diencéphale, et particulièrement la structure de l'hypophyse dans la série des vertébrés. Il se proposa successivement un des plus vastes et des plus hardis sujets de recherche qu'on ait abordés jusqu'ici, c'est-à-dire l'étude anatomique et embryologique de l'entier système nerveux central des vertébrés, à partir des cyclostomes pour arriver jusqu'à l'homme, et il en avait heureusement conduit à terme les parties concernant les pétromyzons, les myxinoïdes et les sélaciens, dans de volumineuses monographies, fécondes de résultats excessivement importants.

Sterzi avait fait d'autres recherches remarquables sur le sac endolymphatique des vertébrés et sur le tissu sous-cutané de l'homme, et il s'était aussi appliqué à la partie historique de l'Anatomie, particulièrement en illustrant, dans un mémoire très estimé, la vie et les ouvrages de Giulio Casseri. Dernièrement, il publiait à Cagliari, en deux volumes, un Traité d'Anatomie du Système nerveux central de l'homme, basé sur l'Anatomie comparée et sur le développement, caractéristique par la distribution particulière des matières et par les nouveaux concepts qui y sont introduits, fruit de recherches originales.

D'autres travaux intéressants ont été exécutés, sous sa direction, par ses élèves.

Quelle n'eût pas été la production scientifique de Giuseppe Sterzi, si sa merveilleuse activité n'avait pas été si précocement brisée, dans la pleine vigueur d'une vie si pleine des plus magnifiques promesses!

GIUSEPPE FAVARO.

Catalogue des publications du Prof. Giuseppe Sterzi.

Ricerche sopra i capillari biliari nel gatto, usando il metodo di Golgi (in collabor. con G. ROMITI) (*Processi verbali della Soc. Toscana di Scienze Naturali*, 1896).

Le meningi spinali dei pesci. Contributo alla filogenesi delle meningi spinali (*Monitore Zoologico Italiano*, anno X, 1899).

Die Rückenmarkshüllen der schwanzlosen Amphibien. Beitrag zur Phylogenese der Rückenmarkshüllen (*Anatomischer Anzeiger*, Bd. XVI, 1899).

Sopra lo sviluppo delle arterie della midolla spinale (*Verhandlungen d. Anatom. Gesellschaft a. d. XIV. Versammlung in Pavia*, 1900).

Gli spazi linfatici delle meningi spinali ed il loro significato (*Monitore Zoologico Italiano*, anno XII, 1901).

Ricerche intorno alla anatomia comparata ed all'ontogenesi delle meningi. Considerazioni sulla filogenesi (*Atti del R. Istit. Ven. di Sc., Lett. ed Arti*, anno accademico 1900-01, t. LX, P. II, Venezia, 1901).

Sviluppo delle meningi midollari dei mammiferi e loro continuazione con le guaine dei nervi (*Archivio di Anatomia e di Embriologia*, vol. I, Firenze, 1902).

Intorno alla divisione della dura madre dall'endocranio (*Monitore Zoolog. Ital.*, anno XIII, Firenze 1902).

Recherches sur l'anatomie comparée et sur l'ontogenèse des méninges. Résumé (*Arch. Ital. de Biol.*, t. XXXVII, Turin, 1902).

I vasi sanguigni della midolla spinale degli uccelli (*Archivio di Anatom. e di Embriol.*, vol. II, Firenze, 1903).

Intorno al lavoro del Dott. M. PITZORNO, Di alcune particolarità sopra la fine vascolarizzazione della medulla spinalis. Note critiche (*Monitore Zoolog. Ital.*, anno XIV, Firenze, 1903).

In risposta al Dott. M. PITZORNO (*Ibid.*).

Die Blutgefäße des Rückenmarks. Untersuchungen über ihre vergleichende Anatomie und Entwicklungsgeschichte (*Anatomische Hefte*, I Abteilung, 74 Heft (24 Bd., H. 1), Wiesbaden, 1904).

Morfologia e sviluppo della Regione infundibulare e dell'Ipofisi nei Petro-mizonti (*Arch. di Anatom. e di Embriol.*, vol. III, Firenze, 1904).

Intorno alla struttura dell'ipofisi nei vertebrati (*Atti dell'Accad. scientif. veneto-trentino-istriana* (*Classe di Sc. nat., etc.*), vol. I, Padova, 1904).

Sulla regio parietalis dei ciclostomi, dei selacii e degli olocefali (*Anatom. Anzeiger*, Bd. XXVII, Jena, 1905).

Osservazioni al lavoro del frate AGOSTINO Dott. GEMELLI dal titolo: Ulteriori osservazioni sulla struttura dell'ipofisi (*Ibid.*, Bd. XXIX, Jena, 1906).

Commento alla replica del frate AGOSTINO Dott. GEMELLI (*Ibid.*, Bd. XXX, Jena, 1907).

Il sistema nervoso centrale dei vertebrati. Vol. I: Ciclostomi. A. Draghi, editore, Padova, 1907.

Il sistema nervoso centrale dei vertebrati. Vol. II: Pesci. Libro I: Selaci. Parte I: Anatomia. A. Draghi, editore, Padova, 1909.

- Il sacco endolinfatico. Ricerche anatomiche ed embriologiche* (*Morphol. Jahrbuch*, Bd. XXXIX, 1909).
- Le Tabulae anatomicae ed i Codici marciani con note autografe di Hieronymus Fabricius ab Aquapendente* (*Anatomischer Anzeiger*, Bd. XXXV, Jena, 1909).
- Giulio Casseri, anatomico e chirurgo (1552 c. — 1616)* (*Nuovo Archivio Veneto*, N. S., vol. XVIII, P. II, Venezia, 1909).
- Il merito di L. Botallo nella scoperta del forame ovale* (*Monitore Zoolog. Ital.*, anno XXI, Firenze, 1910).
- Josephus Struthius, Lettore nello Studio di Padova* (*Nuovo Archivio Veneto*, N. S., vol. XX, P. I, Venezia, 1910).
- Il tessuto sottocutaneo (tela subcutanea)* (*Arch. di Anatom. e di Embriol.*, vol. IX, Firenze, 1910).
- I progressi della neurologia*. Prelezione, Cagliari, 1911.
- Intorno allo sviluppo del tessuto nervoso nei Selaci* (*Monitore Zoologico Italiano*, anno XXII, Firenze, 1911).
- Il sistema nervoso centrale dei vertebrati*. Vol. II: *Pesci*. Libro I: *Selaci*. Parte II: *Embriologia*. A. Draghi editore, Padova, 1912.
- Lo sviluppo della scissura interemisferica ed il significato del terzo ventricolo* (*Monitore Zool. Ital.*, anno XXIII, 1912).
- Elementi di Embriologia dell'uomo e dei vertebrati* di O. HERTWIG. Traduzione con note ed aggiunte originali (in collaboraz. con G. FAVARO). F. Vallardi editore, Milano, 1913.
- Intorno alle meningi midollari ed al legamento denticolato degli ofidi* (*Anatomischer Anzeiger*, Bd. XLIII, Jena, 1913).
- Sullo sviluppo delle arterie centrali della midolla spinale, del bulbo e del ponte* (*Monitore Zoologico Italiano*, anno XXIV, Firenze, 1913).
- Un modello di tavolo anatomico* (*Ibid.*).
- Il significato dell'encefalo e del cervello dell'uomo* (*Atti del II^o Congresso della Società Italiana di Neurologia*, aprile 1914).
- Anatomia del sistema nervoso centrale dell'uomo*, vol. I, 1914, vol. II, 1915, A. Draghi editore, Padova.
- Organi dei sensi, per il Trattato di Anatomia umana* edito da F. Vallardi (manuscrit).

*Observations morphologiques
sur les effets des aplasies cérébelleuses de l'homme*

par le D^s G. MINGAZZINI,

Professeur de Neuropathologie à l'Université de Rome.

(RÉSUMÉ DE L'AUTEUR)

J'ai publié récemment, en collaboration avec le D^r Giannuli (1), un long travail anatomo-clinique sur les aplasies cérébelleuses, en partant d'un cas (rare) d'aplasie néo- et paléo-cérébelleuse gauche, chez un homme. Or il m'a semblé opportun d'extraire de ce mémoire quelques-uns des points les plus discutés et qui se rapportent aux connexions entre l'olive inférieure et le cervelet, entre les *brachia pontis* et le cervelet, et aux dysmorphies (hétérotopies proprement dites) des noyaux centraux du cervelet dans les olives inférieures.

En commençant par les rapports de l'olive inférieure avec le cervelet, il est inutile de rappeler qu'il n'existe plus aucune discussion relativement aux rapports que l'olive inférieure contracte avec le cervelet du côté opposé. Toutefois deux questions restent encore en suspens, à savoir: 1) si les olives inférieures sont en rapport avec le *nucleus dentatus* ou avec l'hémisphère cérébelleux du côté opposé; 2) si, indépendamment de cette question, les connexions entre le cervelet et l'olive inférieure sont formées par les neurones qui, des cellules de cette dernière, se portent au *cerebellum*, ou *vice versa*; en d'autres termes, si l'on est en présence de neurones olivo-cérébelleux, plutôt que de neurones cérébello-olivaires.

(1) *Memorie della R. Accad. dei Lincei (Cl. Sc. Fis.-Mat. e Nat.)*, 1918, a. CCCXV serie 5^a, vol. XII, p. 635-751 (con 10 tavole e 28 figure nel testo).

1. — Quant à la première question, il est nécessaire de rappeler que, suivant quelques auteurs, les rapports de l'olive inférieure existeraient seulement avec l'écorce cérébelleuse du côté opposé. D'ailleurs, le mode de terminaison n'est pas le même pour tous les auteurs. Pour quelques-uns, les fibres de l'olive embrassent, comme *tractus olivo-cerebellares*, le *nucleus dentatus*, pour se porter ensuite, après avoir formé une partie du croisement dorsal du vermis, à l'écorce de celui-ci. En effet, Keller, après avoir détruit l'olive inférieure, chez un chat, vit dégénérer la portion dorsale du vermis.

Toutefois ses expériences ne sont pas absolument probantes, car il est impossible d'endommager l'olive bulbaire sans interrompre les *fibrae arcif. externae* (péri-olivaires, *amiculum*) qui l'entourent; c'est pourquoi les fibres nucléo-cérébelleuses (provenant du noyau latéral contre-latéral du bulbe) sont lésées elles aussi. Quoi qu'il en soit, les observations de Holmes et Stewart déposent en faveur du concept que les fibres en question prennent origine de l'écorce cérébelleuse; en effet, dans 6 cas sur 10 de lésions intéressant seulement l'écorce cérébelleuse, ces auteurs virent que les olives inférieures étaient dégénérées. Ils ont même soutenu que, à des segments distincts de l'*oliva inferior* correspondent des parties déterminées de l'hémisphère cérébelleux contre-latéral, à savoir: 1) au segment dorsal (proximal) de la face supérieure de l'hémisphère cérébelleux, les festons dorso-médiaux de l'olive; 2) au segment ventral (distal) de cette même face, les festons dorso-latéraux de l'olive; 3) au segment dorsal de la face inférieure de l'hémisphère cérébelleux, le pôle et les festons ventro-latéraux de l'olive; 4) au segment ventral de la face inférieure, les festons ventro-médiaux de l'olive. Preysig, lui aussi, observa que, dans son cas d'atrophie cérébelleuse, la lamelle dorsale de l'olive inférieure semblait proportionnellement plus atteinte que la lamelle ventrale, et il met cela en rapport avec le fait que la face supérieure du cervelet était plus malade que la face inférieure. Dans ses deux cas d'hypoplasie néo-cérébelleuse, Brun rencontra un arrêt de développement des festons latéraux de l'olive inférieure; les olives accessoires étaient normales. Le concept des auteurs anglais est appuyé, du moins en partie, par les observations de Kashuda, qui trouva que la moitié ventrale de l'olive inférieure, chez l'homme, dégénère à la suite de la lésion de la partie basale caudale du *cerebellum*. Il soutient que la moitié dorsale de l'olive inférieure est représentée par la partie antérieure du *cerebellum* et spécialement du vermis supérieur. Henschen, lui aussi, déduisit

de ses cas que la partie supéro-antérieure et latérale du *cerebellum* est en rapport avec la partie supérieure et dorso-médiale de l'olive controlatérale.

Toutefois, quelques observations sont en contradiction avec les vues restrictives qui viennent d'être exposées. Ainsi, dans le cas d'atrophie cérébelleuse diffuse décrite par Anton-Zingerle, les olives étaient très raccourcies dans toute leur longueur et rapetissées dans toutes leurs dimensions, et elles ne présentaient plus la disposition caractéristique en festons; d'autre part, tandis que, sur quelques points, le tissu de l'*oliva inferior* n'était constitué que par des cellules de névroglie avec des cellules ganglionnaires ratatinées (il s'agissait d'une véritable dégénérescence), sur d'autres points, c'est-à-dire dans le pédoncule dorsal de l'olive (le long des coupes caudales) et dans le pédoncule ventral (le long des coupes proximales), il y avait, au contraire, des cellules ganglionnaires bien formées. Cela démontrerait qu'on ne peut pas admettre un rapport déterminé de pièces déterminées de l'*oliva inferior*, relativement à des segments cérébelleux, dans le sens de Holmes-Stewart.

Différents faits déposent même contre le concept général d'un rapport de l'olive inférieure avec l'écorce cérébelleuse: ainsi, dans le cas I de Vogt-Astwazaturrow, où il s'agissait d'une hypoplasie de quelques parties du vermis, les olives inférieures étaient absolument normales. On observait également l'intégrité des olives inférieures dans le cas II, d'atrophie de l'écorce cérébelleuse (chez un chien) de Deganello et Spongaro et dans celui de Fusari (absence presque complète du cervelet). Comme argument en faveur des connexions de l'*oliva inferior* avec l'écorce cérébelleuse, quelques auteurs apportent, il est vrai, la constatation de ce qu'on appelle les atrophies olivo-ponto-cérébelleuses; et l'on voulait voir en cela la raison de l'atrophie des olives dans la lésion de l'écorce cérébelleuse; mais quelques-uns ont supposé qu'elle pouvait dépendre de la lésion du *dentatus*. Et, en effet, d'autres admettent nettement que les olives inférieures sont en rapport avec le *dentatus*; tels sont Bechterew, Obersteiner, Bruce, Russel, Babinsky et Nageotte; ces derniers ont même proposé de remplacer la dénomination de *Fibres olivo-cérébelleuses* par celle d'*olivo-ciliaires*. Ils appuient leur thèse sur les cas dans lesquels l'olive était altérée, et où existait, outre l'atrophie de l'écorce cérébelleuse, une altération des noyaux dentelés (cas IV de Vogt-Astwazaturrow, cas de Deganello-Spongaro, atrophie cérébelleuse; de Fusari, dans lequel il y avait absence complète du vermis).

Vogt et Astwazaturow sont de ceux qui, plus que personne, ont combattu l'origine corticale (cérébelleuse) des fibres cérébello-olivaires, car l'examen de la bibliographie révèle que, dans les cas de dystrophies cérébelleuses dans lesquelles il existait une énorme atrophie de l'écorce cérébelleuse, mais où les noyaux dentelés étaient inaltérés, les olives, elles aussi, étaient intègres. En faveur de cette thèse déposent également les cas d'atrophie cérébro-cérébelleuse croisée, dans lesquels, aux altérations des noyaux dentelés, s'associait celle des olives inférieures. Enfin, les auteurs susdits observèrent que, plus les altérations des noyaux dentelés étaient graves, plus était élevé le degré des altérations des olives (cas de Schultze, de Leyonne et Lhermitte), et que, en général, on ne connaît aucun cas dans lequel, le *dentatus* étant altéré, l'olive inférieure de l'autre côté soit restée normale.

Toutefois, quelques auteurs (Brouwer) sont contraires au rapport *olivo-dentatus*, puisque les cas d'atrophie des olives avec affection du *dentatus* présentent aussi des lésions de l'écorce cérébelleuse. De même, si Langelaan trouva, dans le cerveau d'un chat affecté d'atrophie de l'écorce cérébelleuse, de faibles altérations des olives inférieures, Brouwer fait observer que ce chat présentait aussi de graves altérations dans la moelle épinière; ici, en outre, les altérations dans l'écorce cérébelleuse étaient peu intenses et les cellules de Purkinje bien peu diminuées en nombre.

Entre les deux doctrines qui viennent d'être illustrées, il en existe, comme intermédiaire, une troisième, que plus d'un auteur a mentionnée. Vogt et Astwazaturow font en effet remarquer que plusieurs faits ne semblent pas parler complètement en faveur des rapports exclusifs entre les olives et le *dentatus*, car, dans les cas d'atrophie olivo-ponto-cérébelleuse et dans les cas, rapportés plus haut, de Holmes-Stewart, les noyaux dentelés étaient normaux et les olives atrophiques, tandis qu'au contraire, dans les cas d'atrophie olivo-ponto-cérébelleuse, la lésion de l'olive inférieure ne peut dépendre du *dentatus*, qui est sain. C'est pourquoi ces auteurs admettent que, outre le *dentatus*, il doit y avoir une autre formation, encore inconnue, dont la lésion produit l'atrophie de l'olive. Marburg également, dans une intention conciliatrice, se rapproche en partie des concepts des deux auteurs susdits. Dans le 1^{er} cas d'*hydrocephalus* décrit par Marburg, il y avait, en effet, une grave atrophie de l'écorce cérébelleuse, et cependant les olives inférieures étaient intègres; ce qui semblerait appuyer la thèse de Vogt-Astwazaturow, à savoir que, avec le seul *dentatus* intact, les olives restent intactes (toutefois Brouwer objecte qu'il peut

s'être agi, ici, de troubles du développement). Dans le 2^e cas de Marburg, il y avait une lésion partielle de l'olive inférieure, et, des deux côtés, les parties dorso-médiales de celle-ci étaient simultanément conservées, et même, à gauche, le feston dorsal l'était entièrement; les olives accessoires dorsales étaient intactes, et, de l'olive accessoire ventrale, étaient conservés le segment horizontal et une partie du segment vertical. Ici encore, cependant, l'atrophie de l'*oliva inferior* ne procédait pas du même pas que les altérations du *dentatus*. Marburg croit donc que, dans son 2^e cas, la cause principale de l'atrophie de l'olive dépendait de la dégénérescence de l'écorce cérébelleuse, d'autant plus que, suivant Stewart-Holmes, les portions dorso-médiales de l'olive sont en connexion avec le vermis, et que le vermis, dans ce cas, était précisément mieux conservé. Voilà pourquoi Marburg pense que, à la production de l'atrophie ou de la dégénérescence de l'*oliva inferior*, doit concourir une lésion, non seulement du *dentatus*, mais encore de l'écorce et des noyaux centraux du cervelet du côté opposé; suivant lui, même, la partie dorso-médiale de l'*oliva inferior* aurait des rapports plus étroits avec le vermis.

Dans mon cas, il est impossible de formuler un jugement qui tende à confirmer d'une manière incontestable l'une des précédentes doctrines plutôt que l'autre, car, aussi bien l'écorce d'une bonne partie de l'hémisphère cérébelleux gauche qu'un certain contingent de festons du *nucleus dentatus* étaient absents, et quelques-uns des noyaux centraux du vermis étaient même hétéroplastiques. Toutefois, il faut considérer que le *dentatus* gauche était relativement moins atteint (les festons ventro-médiaux étaient absents). Or, si l'on tient compte de l'énorme dégénérescence qui avait frappé l'olive inférieure droite, il est logique d'en déduire que, non seulement l'aplasie du *dentatus*, mais aussi celle de l'écorce cérébelleuse (gauche) et peut-être même l'hétéroplasie des noyaux du vermis doivent être mises en rapport avec la dégénérescence de l'olive inférieure droite. Quoi qu'il en soit, en admettant un rapport entre l'*oliva inferior* et le *dentatus*, ce rapport ne pourrait avoir lieu qu'entre les festons latéraux et dorso-médiaux du *dentatus* et les festons médiaux du bras dorsal de l'olive inférieure, puisque, précisément, ces portions d'une formation et de l'autre étaient respectivement conservées dans mon cas. Cela concorderait avec ce que soutient Frey, qui constata, dans un cas, la disparition d'une partie des *fibrae arcif. int. (olivo-cerebellares)*, à la suite d'un processus tuberculaire qui avait lésé aussi les festons dorsaux de l'olive inférieure. Que si l'on voulait admettre que l'olive inférieure

était dégénérée en conséquence aussi de l'aplasie, il faudrait tenir compte que, dans mon cas, les festons médiaux du bras dorsal de l'olive conservaient une structure normale, et conclure, par conséquent, qu'ils sont en rapport avec la portion médiale (intégrale) de l'hémisphère cérébelleux. Je tiens, en tout cas, à repousser une hypothèse que l'on pourrait émettre, à savoir, que l'aplasie de l'olive inférieure droite puisse avoir été la conséquence de l'aplasie secondaire des festons ventro-médiaux du *dentatus*, et qu'il s'agisse, par conséquent, d'une atrophie de 2^e ordre (transneurale). Or cette supposition se concilierait difficilement avec le fait que, dans les festons ventraux (et dans les dorso-latéraux) de l'olive inférieure droite, il existait, non une atrophie, mais une véritable absence de tous les éléments nerveux.

A l'appui de ce qui vient d'être exposé, voir, ci-contre, la fig. 1, avec les explications qui l'accompagnent.

2. — La seconde question que je mentionnais était de savoir, si les fibres qui mettent en connexion l'olive inférieure avec le *cerebellum* du côté opposé procèdent en direction cérébellopète ou en direction cérébellofuge. Ce n'est pas le cas d'exposer ici *per extensum* les arguments pour et contre l'une ou l'autre manière de voir. La concomitance de l'atrophie croisée de l'olive inférieure et de celle du cervelet, de même que l'arrêt de développement de l'olive inférieure après l'extirpation du cervelet du côté opposé, chez les animaux nouveau-nés (v. Gudden), ne permettent de tirer aucune conséquence pour s'orienter sur la direction dans laquelle courent les fibres en question. D'après des observations faites dans des recherches sur l'homme, quelques-uns, comme Lewandowsky, v. Gehuchten, Keller, Probst, R. Russel, Babinski, Nageotte, Holmes-Stewart, Bechterew, Zichen, admettent seulement des fibres cérébellopètes (olivo-cérébelleuses), qui, ensuite, comme fibres intra- et rétro-géminales, se portent au cervelet par la voie du corps restiforme. Ils repoussent le concept de fibres courant en direction cérébellofuge, pour ce fait aussi que, après des lésions expérimentales du cervelet, on n'a obtenu, avec la méthode de Marchi, aucune dégénérescence des *fibrae arciformes internae (interreticulares)* du bulbe. Keller et Probst les font terminer dans le vermis supérieur; Lewandowsky, dans le lobe latéral et dans le *flocculus*; Holmes-Stewart, dans le lobe latéral et peut-être dans le vermis; R. Russel, Babinski et Nageotte, dans le *dentatus* (fibres olivo-ciliaires); Edinger, dans les seuls hémisphères cérébelleux.

D'autres auteurs, cependant, comme Köl liker, moi-même, Keller,

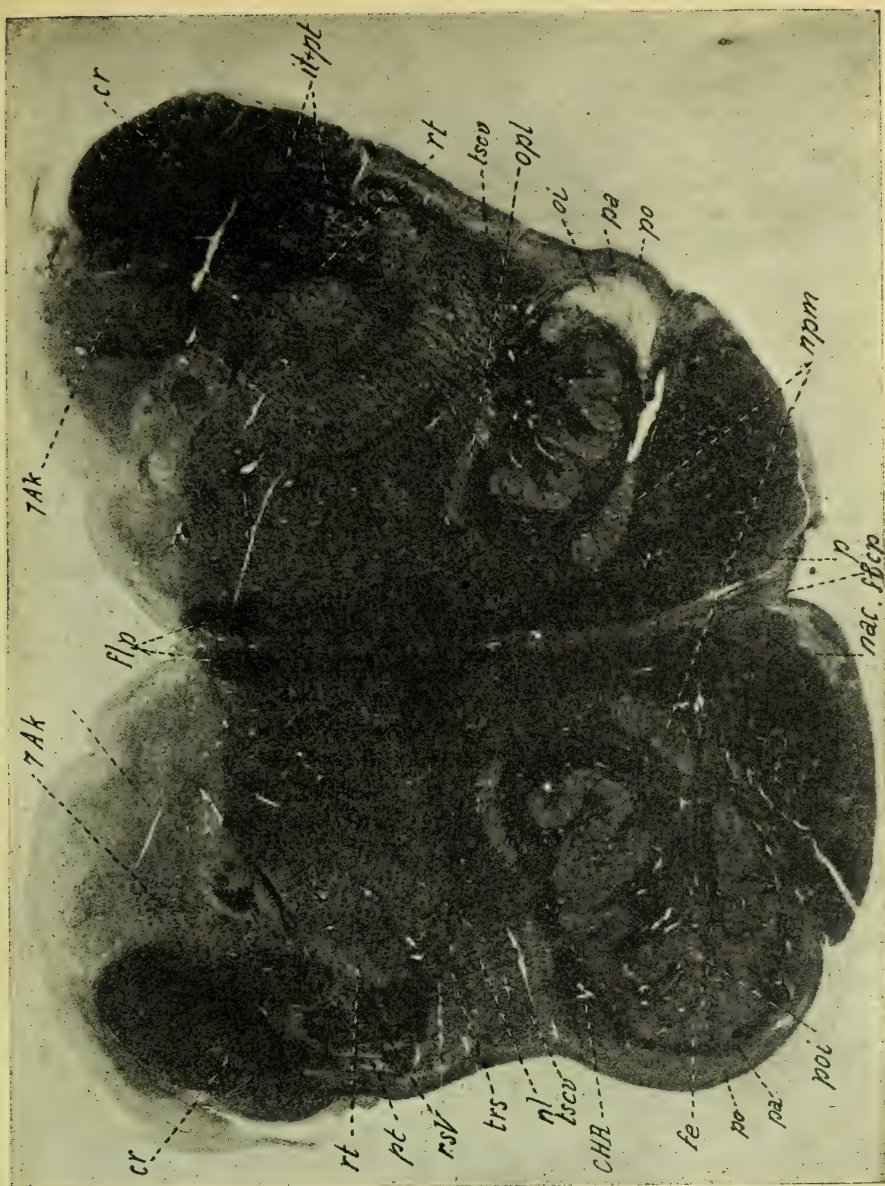


Fig. 31.

Coupe frontale du bulbe, au niveau de l'extrémité proximale du *nucleus hypoglossi*.

A gauche: le corps restiforme légèrement réduit; la moitié latérale est

un peu pâle; plus pâle encore est la *formatio fasciculata* (J. A. K.); une partie considérable des cellules nerveuses respectives est disparue; les fibres nerveuses (faisceaux) se présentent un peu pâles. Les *fibrae arc. intimae* sont diminuées en nombre; un peu réduites les *prae-intra-* et *retrotrigeminales*, les *peri-amiculares* en très petit nombre, toutefois l'aire de l'*amiculum* a une extension normale. Les péri-olivaires, réduites à un faisceau très mince, pénètrent dans la pyramide, s'enroulent autour du *nucleus arciformis*, lequel, ici, est encastré dans la pyramide; très robustes les anses des festons de l'*oliva inferior*. Anormalement grosse l'*oliva access. medialis*. Faiblement pourvus de fibres le *fasciculus spinocerebell. ventralis* et le *rubrospinalis*.

A droite: le corps restiforme est un peu plus développé qu'à gauche, et plus grand qu'à gauche le nombre des *fibrae arciformes interreticulares* qui s'irradient de ce corps. L'aire de l'*amiculum* est peu étendue; en petit nombre les *fibrae arcif. periamiculaires*. Les *arcif. ext. laterales* et les *periolivares* sont assez serrées; les *peripyramidales* finissent vers l'extrémité latérale du bord de la pyramide. L'olive inférieure présente une dégénérescence presque complète, à l'exception des festons dorso-médiaux. La moitié dorsale du bras vertical de l'*oliva access. medialis* est notablement réduite. La couche interolivaire est plus étendue qu'à gauche. Le *nucleus lateralis int.* et le groupe dorsal du *nucleus later. ext.* sont bien développés.

Luciani, Kohnstamm, Williams, Biedi, Orestano, Monro-Findlay et Anton-Zingerle, se basant sur des données anatomo-pathologiques, ont soutenu que les neurones qui relient l'olive inférieure au cervelet contralatéral sont constitués presque exclusivement par des fibres cérébellofuges (cérébello-olivaires). Taft et Morse, également, en étudiant récemment un cas de destruction de la partie moyenne du *lobulus semilunaris inferior* et du *lobulus gracilis* de droite, trouvèrent, outre une réduction du *nucleus dentatus* droit, celle de l'olive inférieure gauche; d'où ils concluent qu'il doit exister des neurones cérébello-olivaires contralatéraux (outre des fibres cérébello-dentées homolatérales). Dans le cas d'atrophie cérébelleuse d'Anton-Zingerle, les *fibrae arcif. internae* étaient presque toutes dégénérées, et conservées celles qui courent sur le dos de l'olive, ainsi que celles qui passent à travers l'*oliva access. medialis*; les *fibrae arcif. int.* encore restées étaient donc probablement des irradiations du *flocculus*, lesquelles provenaient du rudiment du *nucleus dentatus*. Or ces auteurs déduisent, de la structure histologique des olives (altérées) dans leur cas, qu'il existe des fibres cérébello-olivaires procédant en sens cérébellofuge. Obersteiner admet même que, dans les olives inférieures, s'irradient des fibres flocculaires. De même Monro et Findlay, dans un cas de tubercules de l'olive principale, ne trouvant aucune dégénérescence dans le corps restiforme du côté opposé, se rapprochèrent logiquement du concept de Kölliker: Ziehen lui-même

(qui ne partage pas l'opinion de Kölliker) reconnaît que le cas de ces auteurs est important, parce que, à en juger d'après la figure, la destruction de l'olive était très considérable. Sauer, dans un cas de tumeur qui avait lésé une partie de l'hémisphère cérébelleux droit (non, cependant, les noyaux centraux), trouva, avec la méthode de Marchi, des blocs dégénérés dans le corps restiforme, dans les *fibrae arciformes internae* et dans la portion dorsale de l'olive inférieure contrelatérale. Toutefois c'est une conclusion erronée qu'il en tire en disant qu'on a affaire, ici, à une dégénérescence rétrograde (et, par conséquent, non à celle d'une voie afférente à l'olive).

Récemment, la question a été reprise par Schaffer. Il observa, dans un cas d'hémorragie qui avait frappé l'hémisphère cérébelleux gauche, y compris une partie du *dentatus*, absence, de ce côté, des *praetrigeminales* et des *periolivares*; à droite, dégénérescence de l'*oliva inferior*, des *olivae accessoriae*, absence des *fimbriatae externae atque internae* et des *periamiculares*. Les fibres nerveuses ayant disparu et les cellules olivaires étant dégénérées, les signes d'une atrophie ou dégénérescence rétrograde faisaient défaut, et, en conséquence, il a soutenu l'existence d'une voie cérébello-olivaire, en direction cérébellofuge, tout en accordant qu'un contingent des *fibrae arcif. interreticulares*, resté intact dans son cas, doit être considéré comme formé de fibres cérébello-pêtes (olivo-restiformes). Schaffer en tire donc la conclusion qu'il existe deux voies croisées, la cérébello-olivaire et l'olivo-cérébelleuse, courant en direction opposée, et qui représentent un système.

La première de ces deux voies, suivant cet auteur, prend origine du cervelet (on ne peut établir si c'est de la région corticale ou de la région nucléo-cérébelleuse), puis, courant dans le corps restiforme et dans les *fibrae praetrigeminales* et péri-olivaires, passe, avec ces dernières, à travers l'olive et la couche interolivaire; puis, se croisant dans le raphé, arrive à l'*oliva inferior* et aux olives access. contrelatérales. Elle constitue ainsi la moelle de l'*hilus olivae*, les *periamiculares* et les *fimbriatae* correspondantes, se terminant autour des mêmes cellules ganglionnaires, desquelles prend origine la voie olivo-cérébelleuse.

On comprend, dès lors, que, lorsqu'il existe une lésion de tout le système cérébello-olivaire, les cellules ganglionnaires de l'olive inférieure contrelatérale doivent subir une double lésion, à savoir :

a) une lésion transneurale, à cause de la lésion de la voie cérébello-olivaire;

b) une lésion rétrograde, à cause de la lésion de la voie olivo-cérébelleuse.

Les résultats des recherches de Holmès-Stewart peuvent, suivant Schaffer, s'interpréter dans ce sens, que la dégénérescence de la voie cérébello-olivaire aurait produit aussi la chromolyse des cellules du neurone de contact, c'est-à-dire des voies olivo-cérébelleuses, dont le centre réside dans les cellules ganglionnaires de l'olive inférieure.

Tintemann, lui aussi, constata, dans son cas (agénésie bilatérale du *cerebellum*), que l'olive inférieure était grossièrement aplasique, au point d'être représentée par un ruban de substance grise.

Dans mon cas, la disparition de la portion latérale et distale de l'hémisphère cérébelleux gauche et d'une partie (ventrale) du vermis, avait été suivie, de ce côté, de celle d'une bonne partie des *prae- et intra-trigeminales*, des *peri-olivares* et des fibres transverses de la couche interolivaire; à droite (côté opposé), de celle des *fibrae arcif. internae* les plus ventrales, de presque tout le *pedunculus olivae inferioris*, des *fimbriatae ext. atque internae* (*amiculum*) et d'une partie des *peri-amiculares*. Dans les plans proximaux, les festons de l'olive inférieure droite, dégénérés ou disparus, étaient en nombre moindre que ceux placés en direction caudale; en général, la majeure partie des cellules ganglionnaires était disparue, à l'exception des cellules et des *fibrae fimbriatae* appartenant aux festons médiaux du bras dorsal. Le contingent des fibres et des cellules nerveuses de l'*oliva inferior* en proie à une altération ne présentait cependant pas les caractères de l'atrophie rétrograde, comme il serait arrivé s'il s'était agi de fibres olivo-cérébelleuses; car, dans ce cas, l'olive inférieure aurait dû se développer comme normalement, seulement les cylindraxes du *pedunculus* seraient restés plus subtils, atrophiques les cellules nerveuses, et un peu plus flexueux les différents festons. Au contraire, le bras ventral, le pôle et les festons latéraux du bras dorsal de l'olive droite étaient réduits à un tissu uniforme, dans lequel cellules nerveuses, *fibrae fimbriat.-intern. et extern.* faisaient absolument défaut. C'est pourquoi, la question de savoir si une partie (médiale) des festons dorsaux est constituée de cellules envoyant des fibres en direction cérébellopète (*olivo-cerebellares*) demeurant encore sans solution, il me paraît justifié de confirmer l'ancien concept soutenu par Köl liker et par moi, et maintenant si puissamment appuyé par Schaffer, à savoir: que le nombreux contingent des fibres qui reliait le noyau restiforme avec l'olive inférieure du côté opposé est constitué par des fibres (*cerebelloolivares*) en direction cérébellofuge.

Une question longuement controversée, c'est celle qui concerne les connexions du cervelet avec le pont, à travers le *brachium pontis*, et, par le moyen de cet intermédiaire, avec les hémisphères cérébraux. Mon intention n'est point d'exposer en détail l'histoire des nombreuses discussions soulevées à ce sujet, mais d'en résumer l'état actuel, pour que notre opinion soit mieux éclairée.

A ce propos je rappellerai que, suivant quelques rares écrivains, les fibres du *brachium pontis* auraient un cours exclusivement cérébellopète. Ainsi Maximow soutient que la lésion du cervelet ne donne lieu à aucune dégénérescence wallérienne du *brachium pontis*; et que celle-ci se manifeste seulement à la suite de la destruction des *nuclei* du *pons*, n'attribuant ainsi aux ganglions du pont que la seule dépendance du cerveau. Selon Borowiecki également, le développement de la substance grise du pont dépendrait exclusivement du cerveau et de ses connexions; les cellules du pont se comporteraient, dans les lésions du cerveau, comme les *nuclei* du *thalamus*, et par conséquent seraient des contingents du cerveau.

Mais ces vues ne sont pas celles du plus grand nombre: on croit, plus généralement, que les ganglions pontins dépendent, du moins en partie, du cervelet; cela est désormais prouvé par de nombreuses recherches pratiquées, soit sur les animaux, soit sur l'homme. En effet, Besta a observé que, chez les animaux nouveau-nés, même après la lésion du *pons*, restent conservés quelques groupes de cellules et de fibres nerveuses qui ne peuvent provenir que du cervelet. Dans un cas de v. Monakow, où il y avait absence originaire du *neocerebellum*, la substance grise pontine était atrophique des deux côtés. De même les bras et les noyaux du pont faisaient défaut dans le premier cas de Vogt-Astwazaturow, dans lequel la seule écorce des hémisphères du cervelet ne s'était pas développée. Au contraire, dans le cas d'Edinger, où il y avait une absence presque totale du cerveau, et par conséquent des voies cérébropontines, les ganglions pontins (la substance grise) étaient maintenus et les bras homonymes étaient presque normaux. Zingerle observa les mêmes faits dans un cas où le pont était isolé du cerveau (Hydrocéphalocèle).

Ces données démontrent, d'une manière certaine, non seulement que des groupes de fibres provenant du cervelet descendent dans le *brachium pontis*, mais encore qu'elles contractent des rapports avec les cellules de la substance grise du pont. Il suffit de rappeler avec Brouwer que, après l'extirpation cérébro-cérébelleuse croisée chez les animaux nouveau-nés (ablation d'un hémisphère

cérébral et de la moitié opposée du cervelet), la disparition des cellules nerveuses du pont est plus étendue qu'après la section du seul *pedunculus cerebri* ou du seul *brachium pontis*. Mingazzini et Polimanti, avant Brouwer, avaient déjà fait la même observation: en effet, en comparant les résultats des ablations de zones cérébrales et cérébelleuses, pratiquées sur des animaux adultes (chiens), ces auteurs constatèrent que l'importance et la topographie des groupes de cellules et de fibres dégénérées sont différentes, suivant que la destruction a intéressé la zone corticale motrice (*regio sigmoidea*) ou le *cerebellum*; les uns ne correspondent pas aux autres, et, pour obtenir la disparition complète des cellules ganglionnaires du *pons*, il faut recourir à la destruction des deux formations.

Il convient, d'autre part, de rappeler que les résultats histologiques ne sont pas les mêmes, quand on opère sur des animaux adultes et sur des nouveau-nés. Besta, en effet, obtint chez les mêmes animaux (adultes), après lésion des hémisphères cérébelleux, une nécrose cellulaire, mais aucune diminution appréciable des entrecroisements nerveux; chez les animaux jeunes, au contraire, la nécrose était grave, mais non totale, et il y avait un énorme arrêt de développement des entrecroisements nerveux et des cellules nerveuses du plan ventral du *pons*. Les bras du pont, eux aussi, montraient, suivant l'âge, une différence, relativement au mode de se comporter, dans la période postembryonnaire (et chez les nouveau-nés aussi); ils ne dégénérèrent pas complètement, comme il arrive chez l'embryon, soit en enlevant le cervelet, soit en détruisant le *pes pedunculi*.

Ainsi donc, tandis qu'il est désormais démontré que, chez l'homme et chez les animaux, le *brachium pontis* contient des fibres cérébellofuges et des fibres cérébellopètes, des recherches relativement récentes tendent aussi à établir, du moins en partie, quels sont les groupes de cellules nerveuses de la substance grise du pont qui sont en rapport avec les unes et avec les autres.

Nous nous occuperons seulement de ce second ordre de neurones (cérébellofuges).

Monakow, et aussi Langley et Grünbaum, trouvèrent que, tandis qu'à la suite de l'ablation du cerveau, chez les chats et chez les chiens, il s'était développé une atrophie de la moitié opposée du cervelet, dans le pont, au contraire, les groupes médial et ventral des cellules ganglionnaires étaient restés (relativement) indemnes. Bettoni démontra que, après l'extirpation du *cerebellum*, la *pars corticalis* du *stratum superficiale homolaterale* et les ganglions

du pont, du côté opposé, s'atrophient. Orestano observa, chez les chats et chez les chiens, après une lésion du *cerebellum*, une dégénérescence du *stratum superficiale pontis*; c'est pourquoi il estime que les fibres cérébellofuges constituent cette couche et que, *vice versa*, des fibres cérébellopètes pénètrent dans le cervelet au moyen du *stratum complexum* et du *stratum profundum*. Il trouva, cependant, des fibres éparses cérébellofuges dans la couche profonde et dans le *tegmentum*. Enfin Besta rencontra aussi, à la suite de l'ablation d'une moitié du cervelet chez les chiens, une dégénérescence de fibres (cérébellofuges), qui, en très grande partie, constituaient la *pars corticalis* du *stratum superficiale* et, en partie moindre, le *stratum complexum* et le *stratum profundum*; on pouvait suivre ces fibres jusqu'au plan ventral et au *tegmentum* du côté opposé.

Chez l'homme également, des recherches faites il y a de longues années, dans des cas d'atrophie, d'aplasie et de sclérose cérébelleuses (cas d'Edinger-Neuburger, de Mingazzini, de Déjérine-Thomas), avaient démontré que, à la suite de ces sortes de lésions, l'atrophie atteignait d'une manière plus marquée le *stratum ventrale (superficiale)* des *fibrae transversae* du pont et les cellules ganglionnaires correspondantes. Des recherches récentes ont cependant établi que, chez l'homme, d'autres groupes ganglionnaires de la *substantia grisea pontis* sont aussi en rapport avec les fibres provenant du cervelet. En examinant des coupes de cerveaux humains atteints d'atrophie cérébro-cérébelleuse croisée, j'ai pu établir que, chez l'homme, il existe deux chaînes de neurones provenant du cervelet, et que, en descendant au *brachium pontis*, ils se portent au pont.

La première chaîne est formée de neurones qui, comme *fibrae transversae*, se mettent en rapport avec les cellules homo- et contro-latérales de la *substantia grisea pontis*; de celle-ci prend origine un second ordre de neurones, qui, après avoir dépassé la ligne médiane, court avec les faisceaux pyramidaux médiaux du pont, et, ensuite, se porte à l'hémisphère cérébral du côté opposé.

La seconde chaîne est constituée par des neurones (*fibrae transversae*) qui montent dans le raphé et se portent vers le *nucleus reticul. tegm. pontis*. Brouwer trouva, à la suite d'*hemiatrophia cerebelli sin. congenita*, chez l'homme, une dégénérescence des cellules des groupes ventral et latéral (peu accentuée dans ce dernier) du même côté et des groupes paramédial et dorsal des deux côtés, plus évidente dans les deux tiers distaux que dans le tiers proximal. Parallèlement, il constata une atrophie: du *stratum*

superficiale, dans les deux tiers distaux du même côté (gauche) — du *stratum complexum controlaterale*, le long du tiers moyen — et du *stratum profundum homolaterale*, le long du tiers proximal.

Brun, dans le 1^{er} cas (aplasie néocérébelleuse), rencontra une aplasie, totale de la substance grise ventrale et latérale, partielle de la substance grise dorsale (dans le tiers distal). Dans le 2^e cas de Brun (hypoplasie néocérébelleuse), la *substantia grisea pontis* péri- et intrapédonculaire était normale, très réduites les fibres du *stratum profundum* et du *stratum ventrale*; la substance grise dorsale et la ventrale n'avaient subi qu'une faible réduction; grave au contraire était celle de la substance grise paramédiale et latérale.

Mashuda, d'après l'examen de coupes en séries de ponts appartenant à des malades affectés de lésions cérébelleuses, a pu conclure que les fibres cérébellofuges courant comme *fibrae transversae*, peuvent se diviser, dans leurs rapports avec la *subst. grisea pontis*, comme il suit:

1) Quelques faisceaux, courant dans la partie marginale (*pars corticalis*) du *stratum superficiale* du même côté, se portent à la moitié opposée du pont, où ils se mettent en étroit rapport, en partie avec la substance grise ventrale, en partie avec la substance grise latérale et dorsale.

2) D'autres faisceaux, et surtout ceux qui passent sur les plans oraux (du pont), en courant dans le *stratum profundum* et *complexum*, se portent horizontalement aux mêmes couches du côté opposé et se mettent en connexion avec la substance grise paramédiane et pédonculaire (en minime partie avec la substance grise dorsale et latérale).

3) D'autres faisceaux, en courant dans le *stratum superficiale*, montent sur la ligne médiane, et, passant dans le *stratum complexum* et le *profundum* du côté opposé, se mettent principalement en rapport avec la substance grise dorsale. Cette portion court exclusivement dans les plans caudaux du *pons* et fournit un contingent à la *formatio reticularis* du côté opposé.

Voir la fig. 2, ci-contre.

Les données fournies par mon cas ont mis en évidence le fait, que, dans l'extrémité distale du *pons*, c'est-à-dire lorsque l'aire de la *portio pyramidalis* contenait seulement les voies (principales et cortico-bulbaires) procédant des zones pararolandiques, la différence entre les deux faisceaux pyramidaux (droit et gauche) était à peine appréciable. Mais à mesure qu'on avançait dans les coupes



Fig. 2.

Coupe frontale du pons, pratiquée au niveau de sa partie moyenne.

A gauche: le *brachium coniunctivum* se présente notablement réduit de volume; il est entouré, non seulement par le *lemniscus lateralis*, mais encore par de minces petits faisceaux de fibres, continuation du *fasciculus tectospinalis* + *spinothalamicus* et du *fasciculus spinocerebellaris ventralis*. Les faisceaux

de fibres du *stratum profundum* sont diminués de nombre, et, parmi eux, se trouvent des amas de cellules nerveuses, lesquelles, latéralement (*stratum paralaterale*), sont pâles et petites. Les fibres de la *pars corticalis* (du *stratum superficiale*) sont réduites à la moitié, environ; en nombre très restreint sont les petits faisceaux de fibres qui constituent la *pars subpyramidalis*. Les groupes dorsolatéraux et ventromédiaux des faisceaux pyramidaux manquent presque complètement.

A droite: un peu pâles les fibres plus ventrales de la *pars corticalis*. La portion ventrale de l'aire paramédiane est réduite de moitié; il y manque un nombre important d'entrecroisements nerveux et de cellules nerveuses (groupe paramédian). Réduites les portions ventrale et dorsale du *fasciculus centralis tegmenti*. Il y a diminution dans l'extension de l'aire de la *formatio reticularis lateralis*, dont les cellules sont moins nombreuses. Le *nucleus centralis superior*, les *nuclei laqueares medialis et lateralis* des deux côtés sont bien conservés. Le lemnieux principal, dans toutes les directions, est beaucoup plus étendu qu'à gauche.

proximales du pont, on constatait, à gauche, sur toute sa longueur, l'absence des groupes dorsolatéraux et ventromédiaux des faisceaux pyramidaux; à l'extrémité proximale seulement, on constatait le fait inverse: c'est-à-dire que, à droite, les faisceaux des groupes médiaux et latéraux faisaient défaut. Cela indique que des fibres transverses, provenant, par le moyen du *brachium pontis*, du cervelet (cérébellofuges), se mettent en rapport, dans le pont, avec des groupes bien déterminés de cellules de la substance grise, d'abord, et de faisceaux pyramidaux, ensuite, lesquels s'entrecroisent en direction proximale. En effet, à gauche (côté de la lésion), surtout en direction distale, les deux contingents des fibres du *stratum superficiale* (*paracorticalis* et *subpyramidalis*), comme aussi les fibres du *stratum profundum*, présentaient une disparition importante de fibres du même côté; les cellules ganglionnaires (et l'entrecroisement nerveux) de la *pars subpyramidalis* (groupe ventral) et de l'*area paralateralis* faisaient en partie défaut, d'une manière plus marquée encore dans les plans distaux que dans les plans proximaux. Les fibres qui, de gauche à droite, prennent part à la *decussatio ventralis raphes* étaient aussi diminuées en nombre. A droite, au contraire (côté opposé à celui de la lésion), l'*area paramediana* était très réduite, les cellules nerveuses (groupe paramédian) et les fibres de l'entrecroisement nerveux manquaient en partie, les cellules du *stratum dorsale* étaient en petite partie diminuées et les fibres latérales du raphé du *tegmentum* faisaient aussi défaut le long de son tiers distal.

Enfin l'analyse des données obtenues démontrait que, à droite, les fibres du cinquième médial du *pes* étaient, en partie aplasiques,

en partie dégénérées, et réduites aussi celles du cinquième latéral. Il est donc logique de déduire qu'il existe, dans le *brachium pontis*, des fibres cérébellofuges formées de 4 catégories (chaînes) de neurones. — Voir la fig. 3, à la page suivante.

1^{re} Catégorie. — Neurones constituant des fibres qui se mettent en rapport avec les cellules du groupe paralatéral homolatéral; de ces fibres prennent origine une partie des fibres du *stratum profundum* qui se continuent avec les fibres du groupe dorso-latéral des faisceaux pyramidaux; et celles-ci, à leur tour, en s'entre-croisant, se portent au cinquième médial du *pes* contrelatéral.

2^e Catégorie. — Neurones constituant des fibres du *stratum superficiale* (*pars corticalis* et *subpyramidalis*) qui se ramifient autour des cellules nerveuses du groupe ventral homolatéral; de celles-ci partent des neurones qui donnent origine aux groupes ventro-médians des faisceaux pyramidaux, lesquels, en se croisant dans la ligne médiane, se portent aux fibres du *stratum superficiale* du côté opposé, puis au cinquième latéral du *pes pedunculi*.

3^e Catégorie. — Neurones constituant des fibres de la *pars corticalis*, qui, après avoir pris part à la constitution du groupe ventro-médial des faisceaux pyramidaux, passent à travers l'extrémité ventrale du raphé (*decussatio ventralis*), pour se ramifier autour des cellules de l'aire paramédiane du côté opposé; de celui-ci prennent origine des fibres qui, avec un cours oblique de bas en haut, se portent aux fibres du *stratum profundum contro-latérale*, d'abord, puis au cinquième latéral du *pes*.

4^e Catégorie. — Fibres qui se terminent autour des cellules nerveuses (contingent du *tegmentum*) de l'aire paramédiane du côté opposé, desquelles prennent origine des fibres qui se portent, en montant dans le raphé (contrelatéral), au *nucleus reticul.* et à la *form. reticul.*

Mes données coïncident donc, du moins en partie, plutôt avec celles de Brouwer qu'avec celles de Mashuda, et elles sont en parfaite antithèse avec celles de Uemura, suivant lequel la substance grise ventrale du pont serait en rapport, chez l'homme, seulement avec la moitié opposée du cervelet. Quant au cours ultérieur des fibres ascendantes dans le raphé, il convient de rappeler que Antón-Zingerle, Mingazzini et Brouwer virent les cellules du *nucleus reticul. tegmenti pontis* disparaître et dégénérer en les défauts unilatéraux du cervelet, du côté opposé à la lésion; Brouwer trouva même que cette disparition était limitée à la portion ventrale. Dans le 2^e cas de Brun (*hypoplasia neocerebellaris*), le *nucleus reticul. tegm. pontis* était intègre, excepté dans les cellules plus

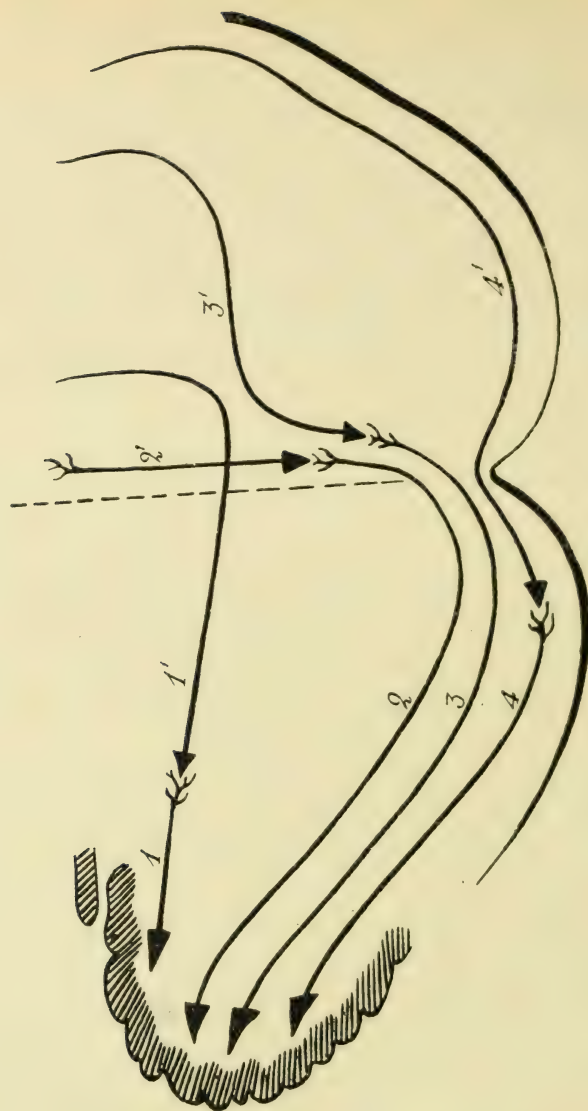


Fig. 3.

Schéma du cours des voies (efférentes), qui, prenant origine du *cerebellum*, se portent, le long du *brachium pontis*, au *pons* et au *pes* du côté opposé.

1 et 1', chaîne de neurones, du cervelet au groupe paralatéral des cellules de la *substantia grisea pontis*, et, de celui-ci, le long des faisceaux dorso-latéraux de la voie pyramidale et du *stratum profundum* (homo- et contro-latéral), au

cinquième médial du *pes pedunculi contralateralis*; 2 et 2', chaîne de neurones qui, du *cerebellum* se portent, le long du *stratum superficiale* des *fibrae transversae*, aux cellules nerveuses du groupe paramédian contro-latéral, et, de celles-ci (en montant), au *nucleus retic. tegmenti pontis*; 3 et 3', chaîne de neurones qui, prenant origine du *cerebellum*, courent, le long des fibres de la *pars subpyramidalis* et des groupes ventromédiaux de la pyramide, aux cellules nerveuses du groupe paramédian contro-latéral; de ces dernières prennent origine des fibres qui se portent le long du cinquième latéral du *pes*; 4 et 4', chaîne de neurones qui, naissant du *cerebellum*, se portent, le long de la *pars corticalis strati superficialis* et des faisceaux ventro-médiaux de la voie pyramidale, aux cellules du groupe ventral de la *subst. grisea pontis*, et de celui-ci, le long des fibres de la *pars corticalis* de la couche superficielle contro-latérale, au cinquième latéral du *pes*.

ventrales et le long du tiers frontal. Les données du cas présent, dans lequel était évidente la disparition (portion distale) d'une partie des *fibrae rectae* du raphé et des cellules du *nucleus retic. tegmenti pontis* de droite (seulement de la partie ventrale), font également penser que ces fibres terminent, comme le croient quelques-uns, dans le noyau en question (proprement dans le noyau contro-latéral). Besta aussi, dans les cerveaux de chiens privés d'une moitié du cervelet, trouva que les cellules ventrales du *nucleus reticularis tegmenti* s'atrophient et disparaissent, si la lésion cérébelleuse a été pratiquée sur des nouveau-nés. Mashuda semble disposé à admettre même que quelques-unes des fibres cérébello-fuges courant à travers les *fibrae rectae* du raphé parviennent aussi dans le *thalamus*; ce que mes données ne me permettent pas de confirmer.

Ici, on ne saurait passer sous silence ce que soutient cet auteur, à savoir que, la présence de foyers morbeux dans les portions caudales du cervelet provoque la dégénérescence de portions des segments frontaux de la substance grise du pont, tandis que les lésions de la portion frontale du cervelet entraînent la dégénérescence de la substance grise de la portion caudale. Une telle doctrine n'est pas en harmonie avec les résultats que nous avons obtenus: ici, le défaut atteignait de préférence la moitié caudale de l'hémisphère cérébelleux de gauche; et cependant la disparition d'une partie des cellules de la *substantia grisea pontis* était également intense, spécialement dans le groupe paramédian gauche, aussi bien le long de la portion caudale que le long de la portion frontale.

Ces résultats concordent en général avec ceux auxquels je suis arrivé avec Polimanti, à la suite d'ablations (expérimentales) croisées du cerveau et du cervelet des chiens. Il ressort de là que, chez

ces animaux, le système des fibres cérébello-cérébrales est formé de diverses chaînes de fibres, qui courent dans les deux tiers médians du *brachium pontis*. Une chaîne est formée de fibres qui se ramifient autour des cellules nerveuses de l'*area paralateralis*, desquelles prennent origine des fibres qui, comme contingents du *stratum profundum*, montent dans le raphé du *tegmentum*. Deux autres chaînes sont formées de fibres qui, comme contingents du *stratum complexum* et *superficiale*, se portent aux cellules du groupe paramédian du côté opposé et aux cellules du *stratum superficiale* du même côté. Suivant les auteurs, des cellules du premier groupe prennent origine des fibres qui se portent au *tegmentum* du côté opposé; et, du second, partent des fibres qui courent le long de certaines aires du *pes*, jusqu'à l'hémisphère cérébral contrelatéral.

Tandis, donc, qu'il ne reste plus aucun doute relativement à l'existence de voies cérébellofuges (chez l'homme et chez quelques animaux), lesquelles se mettent en rapport avec certains groupes cellulaires de la *substantia grisea pontis* et du *tegmentum*, on ne peut en dire autant pour l'existence des faisceaux qui, prenant origine des groupes susdits, montent, en se croisant, le long de faisceaux circonscrits du *pes*, jusqu'au *thalamus* ou à l'hémisphère cérébral du côté opposé. J'ai soutenu, depuis de longues années déjà, qu'il existe aussi, chez l'homme, des voies cérébello-cérébrales (tractus cérébello-pontins et ponto-cérébraux), lesquelles, après avoir subi une interruption dans les cellules de la substance grise du pont, courent dans des groupes de fibres du système pyramidal du pont, puis dans le *pes pedunculi* du côté opposé.

Ces faits ont été signalés aussi par d'autres auteurs.

Brun, dans son 1^{er} cas d'*aplasia neocerebellaris*, trouva une très faible myélinisation de la voie frontale et temporale du *pes*. Mashuda hésita à admettre que des voies cérébellofuges se portent, du *pons*, le long du *pes*, à l'écorce cérébrale; toutefois il finit par admettre que cela est possible. Il trouva en effet, dans un cas de lésion d'une moitié entière du pont, que la disparition des fibres se continuait, au delà de la lésion, non seulement dans le *brachium pontis*, mais aussi dans le pédoncule cérébral. Et Besta affirme que les rapports ultérieurs des cellules de la substance grise ventrale du pont, auxquelles arrivent les fibres cérébellofuges (chez les chiens), sont un peu obscurs; toutefois il n'ose pas décider si elles représentent le point de départ de fibres remontant au cerveau, ou si elles ont une autre destination ignorée. Brouwer, d'autre part, objecte que, avec la méthode de Marchi, on n'a pas observé,

à la suite d'ablations cérébelleuses, d'altérations d'aucune sorte dans le *pes*.

Malheureusement ces recherches ont été pratiquées sur les animaux, et il est dangereux, aussi bien dans le champ de la physiologie que dans ceux de la morphologie et de l'anatomie, d'appliquer à une espèce d'animaux les résultats obtenus de recherches faites sur une autre (spécialement pour ce qui concerne le système nerveux). D'autre part le fait que les dégénérescences ascendantes, dans le *pes*, en dépendance de lésions cérébelleuses, sont rares, comparativement aux dégénérescences descendantes, peut s'expliquer en considérant que, vraisemblablement, dans les aires extrêmes du *pes*, le nombre des fibres cérébellofuges est plus limité que celui des fibres cérébellopètes; d'où la facilité que, avec les méthodes ordinaires et avec une observation un peu fugace, la disparition de fibres puisse passer inobservée. En outre, on sait que, une lésion cérébelleuse étant donnée, les effets sont différents, suivant la période de vie: plus la période de la lésion est embryonnaire, plus les voies cérébellofuges en ressentent les effets. Et puisque, dans le cas actuel, la disparition des groupes ventromédiaux et dorso-latéraux des faisceaux pyramidaux du *pons*, à gauche, avait été suivie d'une réduction assez marquée, à droite, et en direction proximale, des petits faisceaux médiaux et latéraux des faisceaux mêmes, comme aussi des fibres du cinquième médial et (légère) du cinquième latéral du *pes* de droite, il est naturel de conclure que, en correspondance de l'extrémité proximale du *pons*, les deux groupes de fibres du pont qui viennent d'être nommés se croisent pour se continuer respectivement dans les aires extrêmes (latérale et médiale) du *pes* du côté opposé. Enfin j'ai observé que les deux quarts ventraux des fibres du segment antérieur de la capsule interne droite avaient subi une évidente atrophie. C'est pourquoi il est rationnel d'admettre que, pour le moins, des fibres courant dans l'aire médiale du *pes* se portent, le long de la susdite portion de la capsule, jusqu'à l'écorce du lobe frontal. Et, par conséquent, l'objection de Mashuda, à savoir que le segment antérieur de la capsule, dans les cas de lésion de l'hémisphère cérébelleux du côté opposé, est toujours intègre, ne subsiste pas en présence de mon cas. D'ailleurs je ne veux point taire que, suivant quelques-uns, des fibres du faisceau rubrocortical feraient partie du susdit segment de la capsule interne. Et je n'ai point de raisons pour nier que cela puisse être arrivé dans mon cas, où le *nucleus ruber* droit avait subi une évidente réduction. Monakow fait observer, d'autre part, que ces fibres rubrocorticales supposées ne peuvent être, en tout cas, qu'en très petit nombre.

Nous faisons, en outre, des réserves touchant les fibres qui courent dans le cinquième latéral du *pes*, parce qu'il est vraisemblable que leur aplasie ait dépendu de celle du segment rétrolenticulaire de la capsule interne; et, précisément à la place de ce segment, il y avait des signes manifestes de processus phlogistiques antérieurs (fragments de fibres nerveuses, de vaisseaux de néoformation, etc.). Il est évident que cela doit être exclusivement attribué au facteur mécanique, en tant que la formation ammonique droite, déplacée en avant et latéralement par l'hypertrophie du *cerebellum* droit, a dû se développer en sens vertical, de manière que, en parvenant en haut, au dehors du pulvinar, entre celui-ci et la paroi du ventricule latéral, elle a empêché partiellement la formation de cette partie (rétrolenticulaire) de la capsule interne.

Les résultats précédents sont complétés aussi par des recherches d'anatomie comparée. En effet, d'après les études de Hatschek, le développement du *stratum superficiale* (des *fibrae transv. pontis*) procède du même pas, non avec celui du cerveau, mais plutôt avec celui du cervelet. Chez le *Delphinus*, par exemple, chez lequel le cervelet a une grandeur considérable, le *stratum complexum* est très mince et le *stratum superficiale* extrêmement robuste; et, suivant cet Auteur, cela est en harmonie avec l'hypothèse suivant laquelle, chez ce mammifère, le système cérébellofuge, phylogénétiquement plus ancien, et représenté précisément par le *stratum superficiale*, doit être beaucoup plus développé. Et celui-ci, en se portant exclusivement dans la région du *tegmentum*, agirait, en vertu de ses rapports avec les voies motrices descendantes, comme centre régulateur de l'équilibre et du mouvement. Au contraire, chez le Phoque, mammifère aquatique plus jeune, ce n'est pas seulement le *stratum superficiale* qui est développé, mais aussi le *profundum* et le *complexum*; c'est-à-dire des éléments du système phylogénétiquement plus récent (cérébropontin). Chez les mammifères élevés, en général, avec la relative réduction du *stratum superficiale*, va en diminuant le nombre des fibres cérébellofuges du *brachium pontis*, comparativement aux fibres cérébellopètes. Toutefois, chez les singes également, chez lesquels les trois couches existent (au moins dans les espèces que j'ai examinées: *Macacus*, *Cercopithecus*, *Cynocephalus*), le *stratum superficiale* est relativement le mieux développé, tandis que les deux autres couches sont représentées par de faibles et minces petits faisceaux de fibres. Chez l'homme seulement, chez lequel les connexions croisées entre le cerveau et le cervelet prennent une extension très considérable, on trouve un développement important des trois couches

(*superficiale*, *complexum* et *profundum*). Des études de Hatschek on déduit aussi que le système des ganglions du pont est plus récent et augmente toujours d'importance dans l'échelle (ascendante) de la phylogénèse, à mesure que se développent le *stratum complexum* et le *stratum profundum*, et, avec eux, le volume des *brachia pontis*. Ces considérations nous autorisent à confirmer toujours davantage le concept suivant lequel quelques couches (une partie du *stratum superficiale* et du *profundum*) des *fibrae transversae* seraient principalement d'origine cérébelleuse, tandis que d'autres (le *complexum* et un contingent des deux autres couches), avec les groupes ganglionnaires respectifs, ont plutôt une origine cérébrale.

Mais les études de Hatschek nous ayant fait connaître le mode de se comporter des trois couches des *fibrae transversae* chez les principaux mammifères, il nous est plus facile de comprendre, à la lumière de la loi de Müller-Häckel, la raison de la chronologie suivant laquelle se myélinisent les couches susdites. En effet, de recherches que j'ai pratiquées, il résulte que la myélinisation des *fibrae transversae pontis*, chez l'homme, n'est pas uniforme. Dans une première période, les fibres qui prennent la myéline sont presque toutes celles du *stratum superficiale*, spécialement en direction distale, ainsi que quelques-unes (minces) du *stratum profundum* (y compris les *fibrae rectae* du raphé) et du *s. complexum* (les plus anciennes dans la phylogénèse); tandis que le reste, c'est-à-dire la plus grande partie des fibres du *complexum* et du *profundum* (les plus récentes dans la phylogénèse) ne se revêtent de myéline que plus tard. Ces vues élucident ce qui a été observé par Anton-Zingerle dans le *pes pedunculi*, dans leur cas d'atrophie du cervelet. Là, ils ont remarqué que, dans tout leur cours, les *brachia pontis* étaient complètement dégénérés, jusqu'aux plus petits faisceaux; mais les fibres du cinquième médial et latéral (du *pes*) l'étaient également. Il était donc naturel qu'ils se demandassent pourquoi toutes les fibres qui, suivant ces Auteurs, courent exclusivement en sens cérébellopète (descendant), n'étaient pas, au contraire, toutes myélinisées. Pour répondre à cette question, ils ont dû recourir à un *postulatum*, en supposant que le cervelet exerce une influence sur le développement des voies provenant du cerveau (de l'hémisphère cérébral), et que l'absence de cette influence a eu pour effet d'empêcher la myélinisation de ces voies. D'ailleurs cela se résout, au fond, en un second *postulatum*, qui attend encore une confirmation anatomique, à savoir par quelle voie connue cette influence est exercée. En vérité les Auteurs susdits

reconnaissent que, pour la dégénérescence du système des ganglions du pont et des voies cortico-pontines, les choses ne se comportent pas, chez le fœtus, de la même manière que chez l'adulte. Chez ce dernier, comme plus haut déjà nous l'avons fait observer, à la suite des lésions cérébelleuses, on obtient des altérations partielles dans la substance grise contrelatérale du pont, sans que les voies cérébropontines aient à en souffrir. Au contraire, dans les défauts du cerveau d'origine fœtale (Edinger) et avec conservation du cervelet, la lésion atteint seulement les voies corticopontines, mais la substance grise du pont et les *brachia pontis* restent indemnes.

Pour expliquer cette antithèse des résultats entre les effets dépendant des défauts cérébraux et les effets dépendant des défauts cérébelleux, Anton-Zingerle supposent que, dans la période fœtale, le cervelet est l'organe terminal et dominant d'une chaîne de neurones dont les membres dégénèrent, si l'influence trophique vient à manquer; au contraire, chez les adultes, l'influence cérébelleuse ne serait pas aussi efficace, parce qu'il se forme de nouveaux rapports, sous lesquels l'influence du cerveau acquiert une signification spéciale. Cela expliquerait aussi pourquoi les ablations embryonnaires et les ablations postembryonnaires du cervelet n'ont pas les mêmes conséquences sur la *substantia grisea pontis*. C'est-à-dire que, suivant Anton et Zingerle, il se produirait, dans la vie extra-utérine, un déplacement des rapports trophiques du cervelet au cerveau, ce qui est en relation avec l'accroissement des puissantes voies corticopontines, en tant qu'un contingent de la substance grise du pont, d'origine exclusivement cérébelleuse, se transforme, avec le progrès du cerveau, en contingent cérébral. Comme on le voit, ces Auteurs, pour expliquer un fait, qui, avec mes vues, devient immédiatement clair, sont obligés de passer d'hypothèse en hypothèse. C'est-à-dire que, en admettant qu'il existe, dans le *brachium pontis*, des voies cérébellofuges (cérébello-pontines et ponto-cérébrales), on peut penser qu'elles se terminent dans l'écorce cérébrale, et que là, leurs extrémités se mettent en rapport (direct ou indirect) avec les voies cérébellopètes qui courent dans les deux cinquièmes extrêmes du *pes*, et dont elles seraient les stimulatrices; d'où il suit que l'absence des premières entraînerait aussi celle des secondes.

Une étude spéciale est due à l'interprétation des hétérotopies rencontrées dans quelques-uns des noyaux centraux du vermis (surtout dans l'*embolus* et dans le *globosus*), hétérotopies dont la fig. 4 nous donne une idée. Suivant Brun, dans ce qu'on appelle



Fig. 4

Coupe frontale (partie médiale) pratiquée à travers la partie distale du cervelet.

A gauche: les festons ventromédiaux du *nucleus dentatus* manquent, comme dans la coupe précédente. *Vellum* et fibres semicirculaires ext. constituées par de gros faisceaux sont fortement colorés avec l'hématoxyline. La *conglomeratio embologlobosa* est formée de deux masses grises irrégulières: l'une, dorsale, de forme presque circulaire: l'autre, ventrale, qui se résout en de nombreux amas de cellules nerveuses, ayant une forme de maillet, entièrement, ou presque, soudés entre eux.

A droite: feston surnuméraire du *dentatus*, qui pénètre dans le *pedunculus*, au-dessus des festons ventromédiaux. Près de l'extrémité médiale des festons du *dentatus*, la *conglomeratio embologlobosa* est constituée par un gros ganglion de substance grise ayant une forme d'anneau (gl), entouré, médialement et dorsalement, par des constellations de petits noyaux de substance grise ayant une forme irrégulière.

les formations pathologiques secondaires d'arrêt, il faut admettre, non seulement un trouble secondaire du mécanisme de développement, dépendant de la lésion du tissu embryonnaire, mais aussi un (second) facteur endogène (et proprement tératogène) inconnu jusqu'à présent. Cet Auteur, en effet, croit que l'élément primaire pathologique de Vogt n'est pas identique aux propriétés internes dynamiques auxquelles est due l'origine des malformations. Il faut rappeler, en effet, que, dans la plupart des cas, le cerveau malformé ne représente pas simplement un cerveau fœtal qui s'est arrêté dans son développement; le produit final morphologique qui s'appelle *malformation*, serait déterminé, suivant Brun, au moins autant par les processus merveilleux qui s'établissent ensuite (régulateurs, régénérateurs ou postgénérateurs), que par le simple arrêt de l'organe dans une phase du développement; or cette réaction régulatrice, sans doute endogène, acquiert, suivant Brun, une valeur, non en conséquence de la lésion pathologique du germe, mais au contraire malgré celle-ci. Pour ma part, je trouve que ce dernier concept n'est pas trop clair, du moins, tant qu'on n'a pas donné quelque exemple de ces sortes de réactions régulatrices. Si, par ces dernières, on entend les compensations dont j'ai déjà longuement parlé, nul doute que le concept de Brun ne soit exact. De fait, on a vu quelle abondance de compensations se sont manifestées durant le développement de l'encéphale que j'ai illustré, malgré la lésion d'une partie si importante subie par celui-ci.

Mais, j'ai hâte d'insister sur un troisième point sur lequel Brun ne s'est pas arrêté: car, à mon avis, le produit morphopathologique terminal de l'encéphale ne dépend pas seulement du facteur "arrêt de développement", et des processus régénérateurs (de compensation), mais aussi d'un autre facteur, dont un exemple manque dans mon cas, et qui pourtant se révèle dans plusieurs des malfor-

mations cérébrales, surtout chez les microcéphales. Je veux parler des véritables formations ataviques, qui n'ont point échappé à la sagacité des grands morphologistes et anatomistes du siècle dernier, parmi lesquels on doit rappeler le zoologiste C. Vogt. Ici, il est nécessaire de rappeler la loi, bien connue, de Müller-Häckel, laquelle annonce que l'ontogonie est une courte et rapide récapitulation de la phylogonie. Cette loi ne signifie pas que toutes les différentes phases de développement qui ont précédé une forme organique donnée, ou un organe déterminé, doivent être singulièrement représentées dans une certaine période de l'évolution de l'être ou de l'organe; beaucoup d'entre elles ou bien sont supprimées, ou bien, par suite d'adaptation, sont modifiées. C'est ce qui a lieu aussi pour la superficie du manteau cérébral humain: certaines dispositions, normales dans le manteau des primates, n'apparaissent plus durant le développement de l'encéphale humain. Si, donc, elles s'observent avec une fréquence anormale principalement chez les êtres chez lesquels le cerveau a subi un arrêt, il est rationnel d'admettre que ces formations ataviques sont latentes, et que, étant donnée une disposition favorable, elles peuvent, en parfaite harmonie avec les lois du Mendélisme, recommencer à se développer et rester d'une manière permanente à la superficie du manteau cérébral. Pour rechercher et pour énoncer, si cela est possible, sous une forme plus concrète, quels sont les causes qui troublent l'application de la loi biologique mentionnée plus haut, il est nécessaire de se rappeler que, durant l'ontogonie, les souvenirs phylogénétiques disparaissent dans la mesure où ils sont remplacés par des formations définitives appartenant à une forme animale donnée et qui se fixent par loi d'hérédité. Si un trouble, comme, par exemple, un processus morbeux, intervient, dans la lutte entre l'ontogonie et la phylogonie, durant le développement, non seulement les souvenirs ataviques ayant une vie transitoire resteront victorieux, mais les souvenirs latents pourront se reproduire de nouveau et demeurer définitivement stables. Les précédentes considérations nous enseignent donc qu'un produit morphopathologique terminal de l'encéphale, dû à un trouble de l'ontogenèse du cerveau, peut être le résultat de trois facteurs: l'arrêt de développement causé par la lésion du tissu embryonnaire, les processus de compensation (dans lesquels, probablement, rentrent les processus ré- ou post-générateurs) et l'apparition de souvenirs ataviques (phylogénétiques).

L'interférence de ces trois éléments donne naturellement origine à des formations étranges, dont l'interprétation offre très

souvent, précisément à cause de cela, des difficultés presque insurmontables. Si Brun insiste avec raison sur le fait que, entre les catégories 1 et 2 des malformations (arrêts primitifs et arrêts secondaires), il y a des formes de passage — pour ce motif que le tissu embryonnaire demeuré intègre réagit par des modifications plus ou moins graves dans son ultérieure capacité de développement, tantôt par un simple arrêt de développement, tantôt par ce qu'on appelle un *pervertissement architectonique*, ou par des déplacements erronés — il est cependant vrai que c'est à la morphologie qu'incombe le devoir de rechercher les causes de ce divers mode de réagir. Pervertissement architectonique, ou déplacements erronés sont, à notre avis, le résultat final de l'interférence de l'un ou de l'autre des trois éléments indiqués plus haut.

De cela, nous trouvons nombre d'exemples dans l'histoire de la tératologie humaine: dans beaucoup de cerveaux de microcéphales, dont la pathogénie doit être attribuée à des troubles de la période fœtale, le déplacement des circonvolutions et la disposition anormale des sillons peuvent être interprétés dans leur juste mesure, si l'on tient compte de ce que nous avons exposé un peu plus haut; des sillons propres du type des primates et même des carnivores se rencontrent, développés en tout ou en partie, à côté de formations nettement pathologiques (porencéphalie), tandis que, dans d'autres zones plus éloignées du foyer morbeux, sillons et circonvolutions, ou bien ont atteint leur complet développement, ou bien se sont arrêtés dans une phase correspondant à une période déterminée de la vie intra-utérine, le reste présentant une disposition pithécoïde. Assez souvent, les circonvolutions mêmes, ou une partie de celles-ci, se présentent grossies (hypertrophiques) et contribuent ainsi toujours davantage à donner le tableau de déplacements (erronés) ou de pervertissement architectural, que Brun a pris en considération.

*Sur la toxicité
des extraits aqueux du corps des jeunes anguilles
encore transparentes (cieche) ⁽¹⁾*

par le D^r G. BUGLIA.

(Istituto di Fisiologia de l' Università di Pisa,
dirigé par le Prof. V. Aducco).

(RÉSUMÉ DE L'AUTEUR)

I.

Dans des expériences précédentes (2), j'ai démontré que l'extrait aqueux du corps de *cieche* a, sur le sang d'autres animaux, une action hémolytique analogue à celle du sérum de sang d'anguille. J'ai démontré en même temps que l'extrait aqueux de peau d'anguille et le liquide *filant* sécrété extérieurement par des *cieche* ou par des anguilles, lorsque ces animaux sont enfermés dans un petit récipient plein d'eau, ont une action analogue à celle de l'extrait de *cieche*. C'est pourquoi j'ai conclu qu'il est probable que l'action hémolytique du sérum de sang d'anguille est due à des substances ayant des affinités avec celles qui confèrent l'action hémolytique à l'extrait du corps de *cieche*, à la peau d'anguille et au liquide *filant* sécrété par les *cieche* et par les anguilles.

Continuant ce genre de recherches, j'ai étudié l'action toxique générale de l'extrait aqueux du corps de *cieche* parallèlement à

(1) *Atti della Soc. Tosc. di Scienze naturali (Memorie)*, vol. XXXII, 1919.

(2) G. BUGLIA, *Sull'azione tossica che gli estratti acquosi del corpo delle giovani anguille ancora trasparenti (cieche) esercitano sul sangue (Atti della Soc. Tosc. di Sc. Nat. (Memorie)*, vol. XXXI, 1917, et *Arch. it. de Biol.*, t. LXIX, p. 119, 1919).

l'action toxique générale de l'extrait aqueux de la peau d'anguille et du liquide *filant* qu'on obtient en conservant des anguilles et des *cieche* en conditions asphyxiques.

J'ai fait des expériences sur la grenouille, sur le lapin et sur le chien, en préparant les extraits aqueux et le liquide *filant* de la manière que j'ai déjà mentionnée dans les expériences sur le sang.

II.

1. — Action toxique de l'extrait aqueux du corps de *cieche*.

a) *Expériences sur les grenouilles.*

J'ai employé des *ranae temporariae* et des *ranae esculentae* du poids moyen de 20-25 gr.

L'extrait aqueux du corps de *cieche* était préparé en triturant, dans le mortier, un certain nombre de *cieche* et en ajoutant, à la bouillie, autant de cm^3 de solution physiologique (NaCl à 0,75 %) qu'il y avait eu de *cieche* triturées. L'extrait ainsi préparé était filtré sur amiante et injecté dans le sac lymphatique et dans la cavité du *cœloma* des grenouilles, en quantité variable, depuis un *minimum* de cm^3 0,2 jusqu'à un *maximum* de cm^3 2, ce qui correspond à environ gr. 0,004 et gr. 0,04 par gr. de grenouille, considérant que le poids moyen d'une *cieca* est de gr. 0,4.

Dans les nombreuses expériences que j'ai faites, j'ai obtenu les résultats suivants :

Avec les doses plus petites (cm^3 0,2 d'extrait), les animaux présentaient parfois parésie et paralysie, spécialement aux membres postérieurs; cependant ces phénomènes disparaissaient bientôt et l'animal revenait parfaitement à l'état normal; d'autres fois, au contraire, l'injection ne produisait aucun effet.

Avec les doses moyennes (cm^3 0,5 d'extrait), l'animal présentait d'abord une diminution de la sensibilité aux stimulus mécaniques et électriques; mis en supination, il restait, pendant un temps plus ou moins long, immobile, en attitude cataleptique; cependant s'il était stimulé, il se réveillait et parvenait à se redresser avec quelque effort. Mais, au bout de 12 heures environ, la sensibilité était presque complètement disparue (quelquefois seulement subsistait une légère sensibilité cornéale), les mouvements hyoïdiens étaient arrêtés, la pupille légèrement dilatée; on observait un léger degré d'exophtalmie et enfin l'animal tombait dans une espèce de léthargie qui simulait la mort; le corps devenait flasque.

Durant cette période de mort apparente, en ouvrant le thorax, on voyait le cœur battre encore, mais faiblement et avec une fréquence moindre que la normale. Dans quelques cas, cependant, on a pu constater que la sensibilité reparaisait lentement, d'abord aux membres supérieurs, puis au reste du corps; l'animal exécutait des mouvements hyoïdiens; mis en supination il parvenait à se redresser et recouvrait peu à peu sa vivacité. Mais, le plus souvent, l'état de mort apparente, durant lequel l'unique manifestation vitale était la persistance de faibles et rares pulsations cardiaques, durait longtemps, puis l'animal finissait par mourir sans avoir montré aucune amélioration de la sensibilité et de la motilité. Dans ces cas la mort survenait 40-50 heures après l'injection.

Avec les doses plus élevées (cm³ 1-2 d'extrait), les phénomènes sus-décrits apparaissaient dans un temps plus court (1 heure environ) et se manifestaient beaucoup plus accentués. La mort survenait environ 6 heures après l'injection. Immédiatement après la mort, le corps était flasque, mais ensuite, même laissé dans un milieu humide, il devenait comme momifié. On observait fréquemment de larges ecchymoses étendues aux membres postérieurs et quelquefois aussi à l'abdomen et au thorax.

De ces expériences il est donc résulté que les principaux phénomènes qu'on observe chez les grenouilles, à la suite de l'empoisonnement avec de l'extrait de *cieche*, consistent essentiellement en phénomènes de parésie et de paralysie, qui sont suivis de mort dans un temps relativement long. La dose *minimum* mortelle correspond à gr. 0,01, environ, de *cieche* par gr. de grenouille.

J'obtins les mêmes résultats en préparant les extraits de divers segments du corps des *cieche*, c'est-à-dire en triturant la partie antérieure du corps (tête), ou bien la partie médiane, ou bien encore la portion caudale.

Je fis ensuite quelques expériences en chauffant l'extrait à diverses températures et en l'injectant en quantité de 1-2 cm³ par grenouille. De ces expériences il résulta que l'extrait perd sa toxicité lorsqu'on le laisse à 50° C., ou plus, pendant 1 heure; laissé pendant le même temps à la température de 40° C., il produit la mort de l'animal en 70 heures environ, c'est-à-dire en un temps beaucoup plus long que celui qui était nécessaire pour la même quantité d'extrait non chauffé.

Un fait analogue résulta des expériences sur l'action toxique de l'extrait de *cieche* par rapport au sang (1); dans ce cas encore.

(1) G. BUGLIA, l. c.

je constatai que le chauffage à 55° C. environ, en abolissait l'action hémolytique.

b) *Expériences sur les lapins.*

L'extract aqueux du corps de *cieche*, préparé en triturant dans le mortier un certain nombre de *cieche* et en ajoutant à la bouillie un nombre de cm³ de solution physiologique (NaCl 0,9 %) double du nombre des *cieche* qui avaient été triturées, était injecté dans la cavité péritonéale des lapins.

Dès que l'injection était faite, on enlevait les animaux de l'appareil de contention et on les laissait en liberté.

Le compte-rendu des expériences est rapporté dans le travail original.

Les faits les plus saillants qui sont résultés de ces expériences consistent dans les phénomènes de parésie et de paralysie, que, plus ou moins tardivement, présente l'animal, dans l'abaissement de la température corporelle et dans la congestion viscérale qu'on observe à l'autopsie. La mort survient dans une période de temps variant de 12 à 24 heures.

En outre, on a trouvé que, fréquemment, l'animal émet des fèces et de l'urine (quelquefois sanguinolentes) et que la pupille subit une légère dilatation. Un autre fait à observer, c'est que le sang recueilli directement du cœur après la mort de l'animal coagule spontanément en peu de temps, sans présenter de caractères hémolytiques. On n'a pas observé de modifications notables et constantes dans la fréquence des actes respiratoires et des pulsations cardiaques. Comme dose *minimum* mortelle, on peut considérer celle qui correspond à environ 2 gr. de *cieche* (c'est-à-dire 5 *cieche*) par kg. de lapin. Avec cette dose, l'abaissement de la température corporelle ne va pas en diminuant progressivement comme pour les doses supérieures, mais, après un fort abaissement, elle se relève graduellement, pour diminuer ensuite de nouveau à l'approche de la mort de l'animal.

Pour établir une comparaison avec les expériences faites sur les grenouilles, j'ai voulu voir aussi l'effet produit, sur les lapins, par l'extract de *cieche* après l'avoir chauffé. Les résultats de ces expériences ont démontré que, en conservant l'extract de *cieche* pendant une demi-heure à la température de 100° C. l'action toxique de l'extract disparaît totalement; si on le conserve, au contraire, à des températures inférieures, la toxicité diminue, et alors, pour obtenir un effet égal à celui de la dose *minimum* mortelle de l'extract non chauffé (10 cm³ environ par kg. d'animal), il faut injecter une quantité plus grande.

Sur les lapins comme sur les grenouilles, l'action de l'extrait de *cieche* soumis à l'action de la chaleur, perd donc sa toxicité.

c) *Expériences sur les chiens.*

Dans ces expériences, j'ai étudié l'action de l'extrait de *cieche*, par voie endoveineuse, sur la pression du sang et sur la respiration.

EXPÉRIENCE I. — Chien ♀ de kg. 8. Injection (durée 2'), dans la veine fémorale droite, de cm^3 5 de liquide, obtenu en traitant 5 gr. de *cieche* triturées (12 *cieche*) par 100 cm^3 de solution physiologique (Na Cl 0,9 ‰). Ces 5 cm^3 correspondent à gr. 0,25 de *cieche*, c'est-à-dire à gr. 0,03 par kg. de chien et à gr. 0,015 par kg. et par minute.

Dans le graphique obtenu dans cette expérience (voir le travail original), on observe que, 1',30'' après le commencement de l'injection, la pression artérielle subit un abaissement rapide, mais de courte durée, à tel point que, de 16 cm. de Hg elle descend à 11 cm.; en même temps la respiration (abdominale) devient très irrégulière. Cependant, au bout de quelques secondes, la pression atteint la hauteur de cm. 16,5, c'est-à-dire qu'elle dépasse un peu la hauteur initiale, et la respiration, qui, pendant une courte période de temps, était aussi devenue plus fréquente, redevient bientôt régulière.

Ensuite, environ 10' après le commencement de l'injection, la pression du sang est toujours élevée (15 cm.) et le nombre des actes respiratoires est diminué, comparativement à ce qu'il était avant l'injection, puisque, de 14, il est descendu à 10 par 1'.

Même après 25', la courbe de la pression continue à rester élevée (15 cm.); cependant on y observe quelques variations, consistant dans l'apparition d'oscillations vaso-motrices, dans la diminution de l'ampleur des oscillations respiratoires et dans la diminution de la hauteur des courbes des contractions cardiaques. Le nombre des respirations augmente notablement, jusqu'à 20 par 1'.

Durant l'expérience on fit les observations suivantes: 10' après le commencement de l'injection, la pupille n'a subi aucun changement, la cornée est sensible; au bout de 25', l'animal se plaint, il a des secousses et des tremblements aux membres postérieurs, il est insensible aux piqûres d'épingle, il conserve l'excitabilité du vague; au bout de 45', la respiration devient principalement thoracique; on observe des contractions fibrillaires aux muscles sterno-clido-mastoïdiens; la pupille est légèrement dilatée, la cornée sensible; au bout de 60' environ, l'animal présente une salivation abondante et la sensibilité de la cornée va peu à peu en diminuant, jusqu'à ce qu'elle disparaisse complètement quelques minutes avant l'arrêt de la

respiration, lequel a lieu en même temps que l'arrêt des contractions cardiaques.

Dès que l'animal meurt, il émet des fèces solides.

A l'autopsie, on trouve une forte hyperhémie de l'intestin et de l'estomac; les vaisseaux mésentériques sont turgides, pleins de sang, le rein est congestionné; la vessie contient 50 cm³ d'urine, qui est de couleur normale; la vésicule biliaire est pleine de bile.

Le cœur, qui est arrêté en diastole, contient du sang de couleur foncée, sans caillots; ce sang, recueilli dans un verre, apparaît visqueux et légèrement hémolytique; au bout de 24 heures, il ne présente pas de traces de coagulation.

EXPÉRIENCE II. — Chien ♀ de kg. 9,400. Injection (durée 33'), dans la veine fémorale droite, de 100 cm³ de liquide obtenu en traitant gr. 50 de *cieche* triturées (125 *cieche*) par 100 cm³ de solution physiologique. Ces 100 cm³ correspondent à gr. 50 de *cieche*, c'est-à-dire à gr. 5,3 par kg. de chien et à gr. 0,16 par l'.

Dans cette expérience, comparativement à la précédente, la quantité de *cieche* contenue dans l'extrait injecté fut beaucoup plus grande; cependant l'injection fut faite avec une vélocité beaucoup moindre.

Dans ce cas également, la pression artérielle (prise à la carotide) présenta, immédiatement après l'injection, un fugace et léger abaissement; de 16,5 cm. de Hg. elle descendit à 12 cm.; mais, au bout de quelques minutes, elle atteignit de nouveau presque la hauteur initiale. La respiration devint irrégulière et intermittente.

10' environ après le commencement de l'injection, la pression du sang arriva à 16 cm.; la respiration devint spécialement abdominale et le nombre des actes respiratoires diminua notablement: de 70, ils se réduisirent à 32.

Au bout de 25' la courbe de la pression se trouva à 14 cm.; on y observa, cependant, que les courbes des contractions cardiaques étaient plus petites et que les oscillations respiratoires, presque imperceptibles dans la période précédente, étaient devenues beaucoup plus amples. La fréquence de la respiration diminuait, à tel point qu'on ne comptait plus que 15 respirations par minute.

Lorsque l'injection fut terminée, on continua à prendre le graphique, aussi bien de la pression sanguine que de la respiration, jusqu'à la mort de l'animal. Durant cette période on n'observa aucun fait digne de remarque. La pression alla graduellement en s'abaissant et le nombre des actes respiratoires en diminuant; les contractions cardiaques cessèrent en même temps que les actes respiratoires.

A l'autopsie, on trouva hyperhémie intestinale: la vessie contenait de

l'urine de couleur normale et la vésicule biliaire une certaine quantité de bile. Le cœur, en diastole, était plein de sang liquide; ce sang, recueilli dans un verre, était encore liquide au bout de 12 heures et avait une couleur laquée.

EXPÉRIENCE III. Chien ♂ de kg. 19,500, morphinisé. Injection (durée 1'), dans la veine fémorale droite, de cm^3 20 de liquide, obtenu en traitant gr. 50 de *cieche* triturées (125 *cieche*) par 150 cm^3 de solution physiologique. Ces 20 cm^3 correspondent à gr. 6,6 de *cieche*, c'est-à-dire à gr. 0,33 par kg. de chien et à gr. 0,33 par kg. et par 1'.

1,30'' environ après le commencement de l'injection, la courbe de la pression carotidienne, après une légère élévation, s'abaissa fortement, se portant de 13 cm. de Hg à 3 cm., tandis que le rythme respiratoire (abdominal) devint très irrégulier.

Au bout de 10', la pression du sang, qui s'était maintenue basse, remonta graduellement, se portant à 12 cm.; les actes respiratoires devinrent réguliers et leur fréquence se refit presque égale à ce qu'elle avait été avant l'injection (23 actes respiratoires par 1'). Le rythme des pulsations cardiaques devint plus rare, toutefois les contractions se montrèrent plus énergiques.

Ces conditions restèrent les mêmes 25' encore après le commencement de l'injection. A ce moment on injecta 20 autres cm^3 d'extrait; on n'observa aucune modification immédiate, ni de la pression du sang, ni de la respiration. Au bout de quelque temps seulement, la pression alla lentement et graduellement en s'abaissant et le nombre des actes respiratoires diminua.

L'animal mourut à la suite d'un incident survenu durant l'expérience. L'autopsie ne fut pas faite. Le sang recueilli du cœur était à demi liquide, de couleur brun laqué et contenait des grumeaux; au bout de 24 heures, il conservait les mêmes caractères.

EXPÉRIENCE IV. — Chien ♂ de kg. 8. Injection (durée 1'), dans la veine fémorale droite, de cm^3 7 de liquide obtenu en traitant gr. 50 de *cieche* triturées (125 *cieche*) par 100 cm^3 de solution physiologique. Ces 7 cm^3 correspondent à gr. 3,5 de *cieche*, c'est-à-dire à gr. 0,43 par kg. de chien et à gr. 0,43 par kg. et par minute.

Avant même que l'injection soit terminée (fig. 1), la pression du sang, prise à la carotide droite, s'abaisse notablement, passant de 13 cm. de Hg

à cm. 5,5. En même temps le rythme respiratoire devient irrégulier et les oscillations respiratoires plus manifestes.

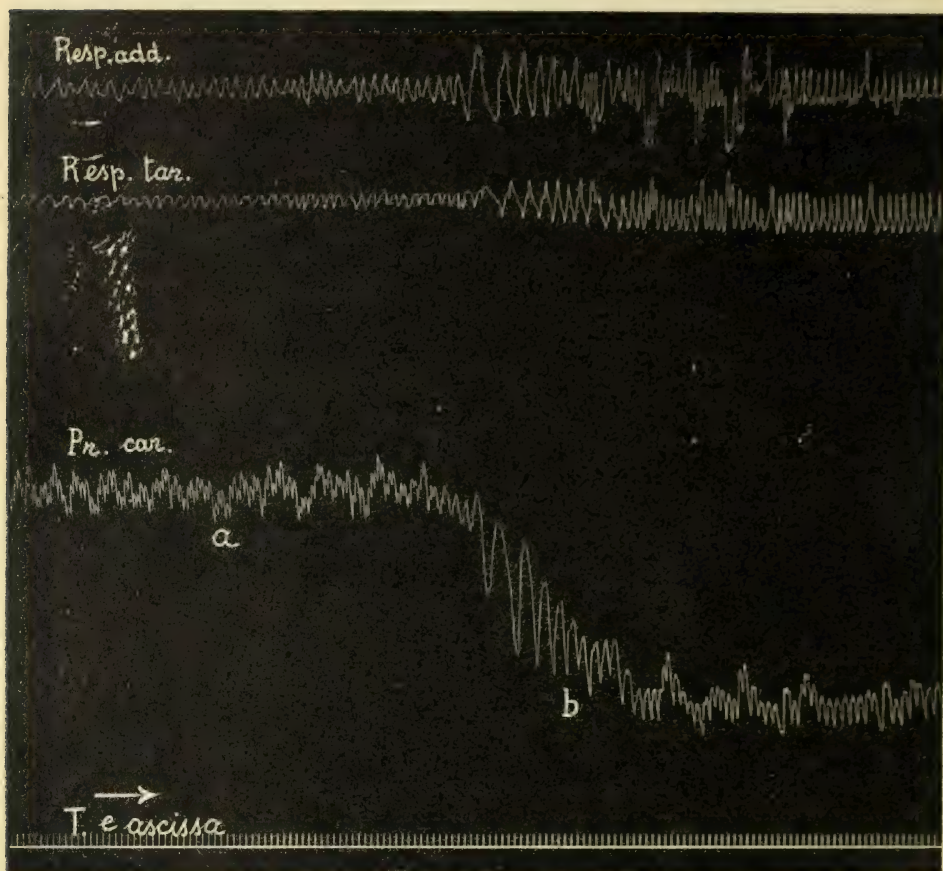


Fig. 1.

10' après le commencement de l'injection (fig. 2), la pression du sang, qui s'était maintenue basse, va lentement en se relevant et atteint la hauteur de 9 cm. de Hg; les contractions cardiaques se font moins énergiques, les oscillations respiratoires deviennent très amples et les actes respiratoires diminuent notablement, car, de 32 qu'ils étaient au commencement de l'expérience, ils descendent à 10 par minute.

Au bout de 25' (fig. 3), la pression du sang est de 12 cm.; les oscillations respiratoires sont toujours amples; les contractions cardiaques ap-

paraissent un peu plus énergiques et le nombre des actes respiratoires augmente légèrement, se portant à 15 par minute.

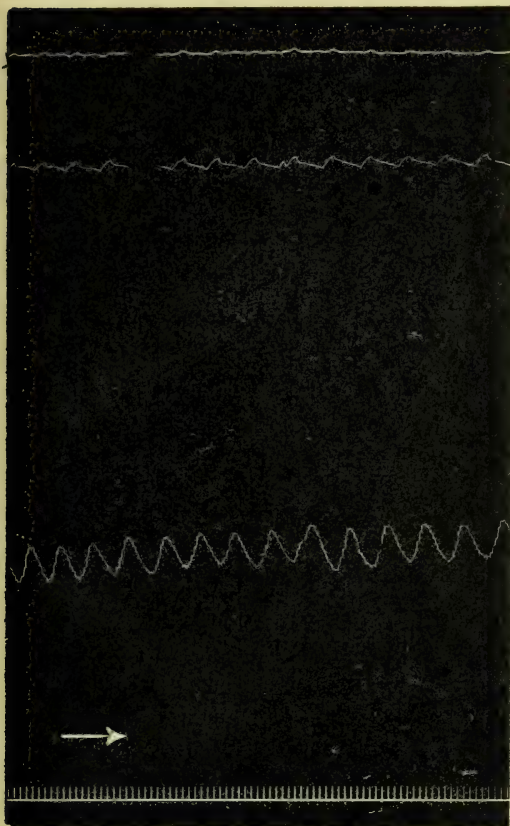


Fig. 2.

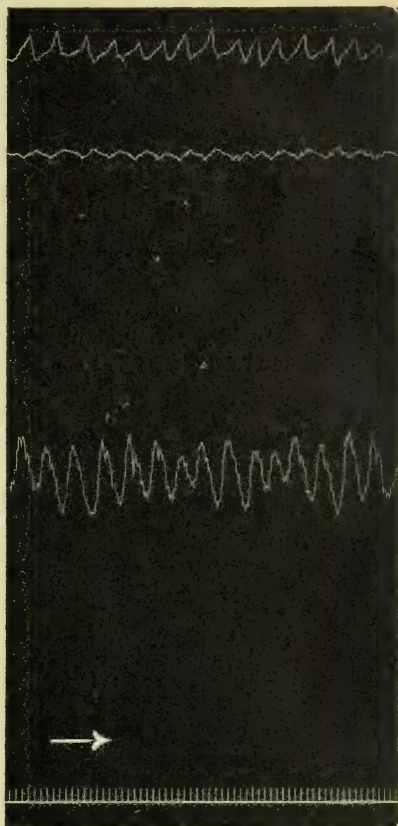


Fig. 3.

A ce moment on fit à l'animal une seconde injection de 20 cm³ du même extrait, employant environ 10'. La pression ne présenta pas, comme après la première injection, le rapide abaissement, mais elle alla, au contraire, lentement en diminuant, jusqu'à atteindre la hauteur de 10 cm. de Hg au bout de 10', et de 4 cm. au bout de 25'. Pendant ce temps les oscillations respiratoires allèrent en disparaissant presque entièrement, et les contractions cardiaques devinrent très faibles.

L'animal mourut 1 h. 20' après la première injection. A l'autopsie, on trouva une hyperhémie intestinale, et la vésicule biliaire était pleine de bile. Le cœur était en diastole et contenait du sang complètement liquide, de con-

leur brun laqué; au bout de 12 heures, ce sang présentait les mêmes caractères.

EXPÉRIENCE V. — Chien ♀ de kg. 4. Injection (durée 1'), dans la veine fémorale droite, de cm^3 10 de liquide obtenu en traitant gr. 50 de *cieche* triturées (125 *cieche*) par 150 cm^3 de solution physiologique. Ces 10 cm^3 correspondent à gr. 3,3 de *cieche*, c'est-à-dire à gr. 0,82 par kg. de chien et à gr. 0,82 par kg. et par minute.

Comme dans l'expérience précédente, dans celle-ci également, avant même que soit terminée l'injection, la pression de la carotide, après s'être légèrement élevée, s'abaisse rapidement, en passant de 12,5 cm. de Hg à 9 cm. environ (voir le graphique rapporté dans le travail original).

Ensuite, après une élévation temporaire, elle continue lentement à s'abaisser, de sorte que, au bout de 19', elle se trouve à la hauteur de cm. 5,5. Pendant ce temps les contractions cardiaques se font moins énergiques, les oscillations respiratoires deviennent plus petites et la fréquence des actes respiratoires augmente, se portant de 12 à 32 par minute.

25' après le commencement de l'injection, la pression est de nouveau légèrement diminuée (4,5 cm.) et la fréquence du rythme respiratoire redevient à peu près normale.

Ces conditions restent les mêmes pendant quelque temps.

40' après le commencement de l'expérience, on répète l'injection de 10 cm^3 du même extrait, avec la vélocité de 1'. Semblablement à ce qui était résulté dans les expériences précédentes, cette seconde injection ne produisit aucun abaissement rapide de la pression sanguine, et même, dans ce cas, on observa une légère augmentation; plus tard seulement, on eut une diminution graduelle, qui précéda la mort de l'animal, laquelle eut lieu 50' après la première injection.

Durant l'expérience, l'animal émit de l'urine et des fèces à demi formées; il resta toujours dans un état de calme parfait, comme s'il était endormi, et il eut une salivation abondante. La sensibilité de la cornée disparut presque en même temps que se produisit l'arrêt des pulsations cardiaques et de la respiration.

A l'autopsie, on trouva une forte hyperhémie de l'intestin; la vésicule biliaire était pleine de bile. Le cœur, en diastole, contenait du sang de couleur brun laqué, complètement liquide; ce sang, recueilli dans un verre, coagula au bout de 30'.

En évaluant les résultats de ces expériences, si l'on considère la quantité de substance injectée, dans l'unité de temps, par kg. d'animal, on voit clairement que l'intensité de l'effet procède parallèlement à la quantité de substance toxique injectée. En effet,

la pression artérielle, à la suite de l'injection d'extrait de *cieche*, subit un abaissement qui est plus prononcé et qui se prolonge plus longtemps dans les cas où, dans l'unité de temps et par kg. d'animal, on introduisit, dans la circulation, une plus grande quantité de substance toxique.

Les effets produits par l'extrait de *cieche* sur la pression artérielle consistent principalement en un abaissement rapide et notable qui, parfois, a lieu au terme de l'injection et, d'autres fois, apparaît déjà avant que l'injection soit terminée. La durée de cet abaissement varie extrêmement: de quelques secondes (Exp. I) elle peut arriver à plusieurs minutes (Exp. III et IV), et même persister jusqu'à la mort de l'animal, quand la quantité d'extrait injecté est relativement grande, si l'on tient compte du poids de l'animal et de la rapidité de l'injection (Exp. V). Toutefois, il est constamment résulté que cet abaissement de la pression artérielle n'a pas lieu lorsqu'on fait une seconde injection, alors même que celle-ci est pratiquée lorsque les effets de l'injection précédente sont complètement disparus. Dans quelques cas, on a vu que l'abaissement est précédé d'une légère élévation de la pression.

A la suite de l'injection endoveineuse d'extrait de *cieche*, très souvent la respiration devient irrégulière, pendant une courte période de temps, et aussi plus fréquente, tandis que la force des contractions cardiaques diminue (1); mais, en général, lorsque la pression sanguine se relève, les actes respiratoires aussi bien que les pulsations cardiaques tendent à redevenir normaux.

Souvent, sur la courbe de la pression sanguine, apparaissent tardivement des oscillations respiratoires très évidentes (Exp. IV, fig. 2), et quelquefois aussi des oscillations vaso-motrices (Exp. I).

On n'a pas constaté de véritables phénomènes convulsifs; dans quelques cas on observa des contractions fibrillaires, limitées à des groupes musculaires (sterno-clido-mastoïdiens). La sensibilité générale diminue et, fréquemment, l'animal, un certain temps après l'injection, se maintient aussi calme que s'il était endormi. La cornée reste sensible jusqu'à quelques minutes avant la mort de l'animal. L'excitabilité du vague ne se modifie pas après l'injection. La salivation augmente et, dans certains cas, devient très abondante. Les actes respiratoires et les pulsations cardiaques cessent

(1) Vraisemblablement, de la diminution de la force des contractions cardiaques dépend l'abaissement de la pression artérielle; cependant, nous ne pouvons dire si des variations dans les résistances périphériques ne pourraient pas exercer aussi une influence sur cet abaissement.

en même temps; cela ne se produit pas dans les expériences sur les grenouilles, car il est résulté, de ces expériences, que le cœur continue encore à battre pendant quelque temps après l'arrêt des mouvements respiratoires.

L'autopsie a toujours démontré une hyperhémie viscérale, plus accentuée à l'intestin; le cœur fut constamment trouvé en diastole, le sang liquide, de couleur laquée et incoagulable.

2. — Action toxique de l'extrait aqueux de peau d'anguille.

a) *Expériences sur des grenouilles.*

L'extrait fut préparé en triturant, dans un mortier, une quantité déterminée de peau d'anguille et en ajoutant à la bouillie une égale quantité de solution physiologique (NaCl 0,75 %). L'extrait ainsi obtenu était filtré sur de l'amiante.

La quantité d'extrait qu'on injecta dans le cœloma des grenouilles varia d'un *minimum* de cm^3 0,5 à un *maximum* de cm^3 3, c'est-à-dire environ gr. 0,02 et gr. 0,1 de peau par chaque gr. de grenouille.

Les phénomènes observés furent parfaitement identiques à ceux qui ont été obtenus avec l'extrait du corps des *cieche*: d'abord diminution de la sensibilité aux stimulus mécaniques et électriques, puis disparition complète; corps flasque, mort apparente, suivie de mort réelle dans une période de 12 heures environ, avec les doses plus élevées (cm^3 2 et cm^3 3 d'extrait), et de 24 heures environ avec des doses plus petites (cm^3 0,5 d'extrait).

Également dans le cas de la peau d'anguille, les principaux phénomènes de l'empoisonnement consistent donc en phénomènes de parésie et de paralysie, qui sont suivis de mort dans un temps relativement long. L'unique différence observée entre les expériences faites avec la peau d'anguille et celles qui furent faites avec l'extrait du corps de *cieche*, c'est que, dans les premières, après la mort de l'animal, on n'a jamais observé d'ecchymoses, soit sur les membres, soit au thorax, soit à l'abdomen.

De quelques expériences faites avec de la peau d'anguille desséchée au soleil, il n'est résulté aucune différence avec les expériences sur la peau non desséchée.

b) *Expériences sur les lapins.*

L'extrait fut préparé en triturant 20 gr. de peau fraîche d'anguille et

en ajoutant à la bouillie 100 cm³ de solution physiologique (NaCl 0,9 ‰). On filtra l'extrait à travers l'amiante avant de l'employer.

Le compte rendu de ces expériences se trouve dans le travail original.

Il est résulté, de ces expériences, que l'extrait aqueux de peau d'anguille, injecté chez les lapins, par voie endopéritonéale, manifeste une action analogue à celle de l'extrait du corps de *cieche*. On a des phénomènes de parésie et de paralysie, un abaissement progressif de la température du corps et la mort dans une période variable, suivant la quantité d'extrait injecté, mais relativement plus courte, cependant, que pour l'extrait de *cieche*. Les plus grandes différences entre l'action de l'extrait de peau d'anguille et celle de l'extrait du corps de *cieche* consistent en ce que, pour la peau d'anguille, on n'observe pas d'hyperhémie viscérale, après la mort, et que le cœur s'arrête en systole et non en diastole.

Dans un cas comme dans l'autre, le sang ne présente pas de caractères hémolytiques et il coagule spontanément.

c) *Expériences sur des chiens.*

Chien ♂ de kg. 6, morphinisé. Injection (durée 8'), dans la veine fémorale droite, de cm³ 35 de liquide obtenu en traitant gr. 20 de peau d'anguille triturée par 200 cm³ de solution physiologique. Ces 35 cm³ correspondent à gr. 3,5 de peau, c'est-à-dire à gr. 0,58 par kg. de chien et à gr. 0,07 par kg. et par minute.

De cette expérience il résulta que l'injection de l'extrait de peau d'anguille ne produisit pas un abaissement rapide de la pression carotidienne, mais un abaissement lent et progressif, qui réduisit la pression artérielle de 14 cm. de Hg à 4 cm., 10' après le commencement de l'injection.

En même temps les contractions cardiaques allèrent progressivement en s'affaiblissant, et la respiration, qui était devenue irrégulière, redevint régulière, présentant cependant une diminution de la fréquence: en effet, tandis que, au commencement de l'expérience, on avait compté 32 actes respiratoires par minute, 10' après le commencement de l'injection on en compta 12.

La mort de l'animal survint relativement vite, c'est-à-dire au bout de 15'. Les contractions cardiaques et la respiration cessèrent au même moment.

A l'autopsie, on constata hyperhémie intestinale. Le sang du cœur fut trouvé liquide, et, au bout de 24 heures, légèrement hémolytique.

3. — Action toxique du liquide filant sécrété extérieurement par les *cieche* et par les anguilles.

¶ Dans une note précédente (*loc. cit.*), j'ai indiqué de quelle manière on peut obtenir facilement le liquide *filant* de l'anguille et des *cieche*. Les expériences que je vais rapporter furent faites avec du liquide *filant* obtenu précisément de cette manière.

a) *Expériences sur des grenouilles.*

La quantité de liquide *filant*, injecté dans la cavité coelomatique de grenouilles du poids moyen de 25 gr., fut de cm^3 2 ou bien de cm^3 3. En général, on observa que la mort de l'animal survenait dans un temps plus court que celui qu'on avait observé pour l'extrait de *cieche* et pour l'extrait de peau d'anguille. Toutefois les phénomènes d'intoxication étaient, on peut dire, identiques : immobilité et flaccidité du corps ; la paralysie et la parésie commençaient aux membres postérieurs ; après la mort on observait souvent hyperhémie viscérale.

Le liquide *filant*, obtenu des anguilles, se montra plus actif que celui qui avait été obtenu des *cieche*. En effet, tandis que, avec le liquide *filant* d'anguille, la mort de la grenouille avait lieu environ 1 heure $\frac{1}{2}$ après l'injection, la mort ne survenait, avec la même quantité de liquide *filant* de *cieche*, qu'au bout de 10 heures environ. Toutefois, la différence doit vraisemblablement être attribuée au fait que, dans le cas de l'anguille, le liquide *filant* fut obtenu en proportions telles que, à 100 cm^3 de solution physiologique correspondaient gr. 80 d'animal, tandis que, dans le cas des *cieche*, à 100 cm^3 de solution physiologique correspondaient gr. 20 d'animal.

b) *Expériences sur des lapins.*

Le liquide *filant* d'anguille et de *cieca* fut obtenu comme dans les expériences sur les grenouilles.

Le compte-rendu de ces expériences se trouve dans le travail original.

Dans ces expériences, où l'on injecta du liquide *filant*, dans la cavité péritonéale de lapins, on vit quelquefois que les phénomènes de parésie et de paralysie étaient accompagnés de phénomènes convulsifs. Toutefois, le tableau général de l'intoxication ne présenta pas de grandes différences avec celui de l'intoxication par l'extrait de *cieche* et par l'extrait de peau d'anguille.

c) *Expériences sur des chiens.*

EXPÉRIENCE I. — Chien ♂ de kg. 11. Injection, dans la veine fémorale

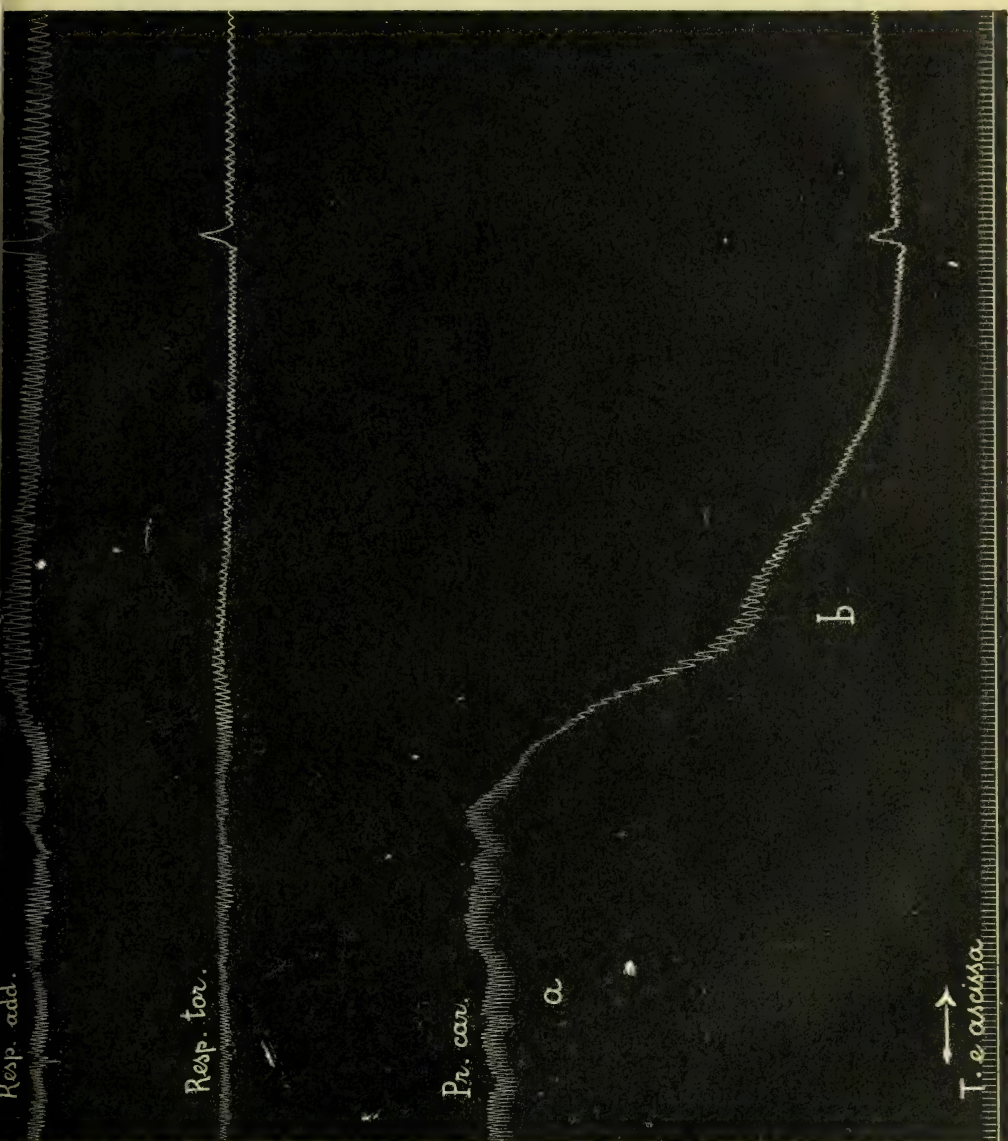


Fig. 4.

droite, de $\text{cm}^3 8$ de liquide *filant*, obtenu en conservant, dans un récipient

fermé, contenant cm^3 500 de solution physiologique, 4 anguilles du poids moyen de gr. 100, jusqu'à leur mort.



Fig. 5.

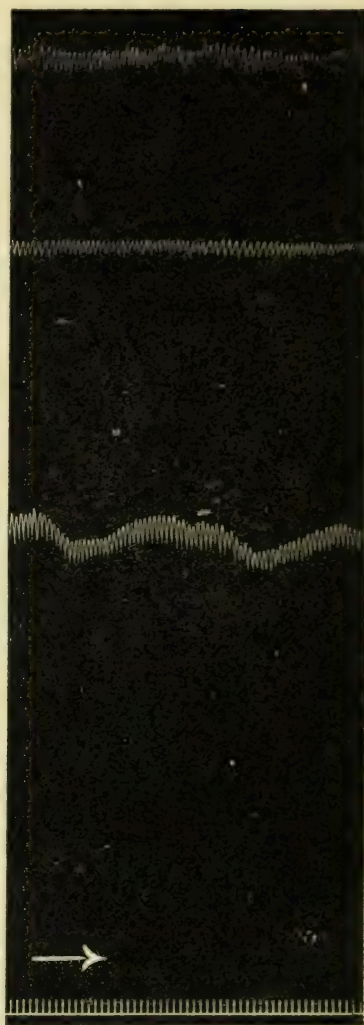


Fig. 6.

Durée de l'injection, 1'.

Le graphique de la pression carotidienne (fig. 4) présente une grande ressemblance avec ceux qui ont été obtenus dans les expériences où l'on injecta de l'extrait de *cicche*. En effet, également dans le cas où l'on injecte du

liquide *filant* d'anguille, alors que l'injection n'est pas encore terminée, on voit que la courbe de la pression du sang, après s'être légèrement élevée, s'abaisse brusquement, au point que, à la fin de l'injection, elle correspond à cm. 8,5 de Hg. et, au bout de 2 minutes, à cm. 3,5, tandis que, au commencement de l'expérience, elle était de cm. 17,5. En même temps la respiration devient principalement abdominale et le nombre des actes respiratoires, de 98, descend à 50 environ, par minute.

Peu à peu, cependant, on voit la pression s'élever, et, 10' après le commencement de l'injection (fig. 5), s'élever jusqu'à 14 cm., tandis que les contractions cardiaques deviennent beaucoup moins énergiques. Au bout de 25' (fig. 6), la pression atteint 17 cm., c'est-à-dire presque la hauteur initiale; la force des contractions cardiaques augmente et le rythme respiratoire présente de nouveau un léger ralentissement.

Une injection successive, de cm³ 125, du même liquide, faite en 35', ne produit plus l'abaissement rapide de pression, mais un abaissement lent et progressif. Au bout de 25', comme dans d'autres expériences avec l'extrait de *cieche*, apparurent des oscillations vaso-motrices.

Durant l'expérience, l'animal ne présenta aucun phénomène digne de remarque; il n'eut ni salivation, ni émission de fèces; la cornée resta sensible jusqu'à la fin et l'arrêt du cœur coïncida avec l'arrêt de la respiration.

A l'autopsie on trouva hyperhémie viscérale; cœur en diastole, plein de sang liquide. Ce sang, recueilli dans un verre, fut trouvé, au bout de 24 heures, encore complètement liquide et d'aspect laqué.

Dans une expérience faite avec du liquide *filant* obtenu de *cieche*, je n'observai pas, sur la pression sanguine, une action aussi notable qu'avec le liquide *filant* obtenu d'anguilles. Toutefois cela doit vraisemblablement être attribué, comme dans le cas de l'injection endopéritonéale chez les grenouilles, au fait que le liquide provenant des *cieche* était plus dilué que celui qui provenait des anguilles (1).

(1) Je dois d'ailleurs faire remarquer que, pour les anguilles aussi bien que pour les *cieche*, je n'ai pas constaté un rapport constant entre la propriété *filante* du liquide sécrété extérieurement et son degré de toxicité, dans le sens que, plus il est filant plus il est toxique. J'ai trouvé des liquides très filants et de toxicité relativement grande et j'ai trouvé aussi des liquides très filants et très peu toxiques, quelquefois même absolument inoffensifs. Jusqu'à présent, l'explication de ce fait est restée obscure pour moi, de même qu'est obscure aussi l'explication du fait analogue que présente le sérum de sang de l'anguille, lequel, comme on le sait, se montre quelquefois très peu toxique. En général, je puis dire qu'on obtient plus facilement un liquide *filant* toxique, lorsqu'on a soin de mettre les animaux en conditions asphyxiques. J'ai vu que la meilleure manière consiste à conserver les anguilles, ou les *cieche*, dans un tube

En somme, on peut donc croire que les phénomènes toxiques produits par le liquide *filant* sont analogues à ceux qui sont produits par l'extrait du corps de *cieche* et par celui de la peau d'anguille.

III.

De même que des expériences sur le sang (1), ainsi également de celles-ci, sur l'action toxique générale, il résulte avec évidence que l'extrait de *cieche*, aussi bien que l'extrait de peau d'anguille et le liquide *filant* sécrété extérieurement par les anguilles et par les *cieche*, présentent une action qu'on peut regarder comme identique.

Parmi les phénomènes toxiques généraux, on a principalement des phénomènes de parésie et de paralysie. Les animaux (grenouilles) empoisonnés avec de l'extrait de *cieche* ou de peau d'anguille, ou bien avec du liquide *filant*, présentent d'abord une diminution de la sensibilité aux stimulus mécaniques et électriques; ensuite la sensibilité disparaît totalement et l'animal tombe dans une espèce de léthargie simulant la mort. Si la dose injectée n'est pas mortelle, l'animal recouvre peu à peu la sensibilité et la motilité normale; si, au contraire, la dose est mortelle, les phénomènes de parésie et de paralysie se manifestent dans un temps plus court et sont beaucoup plus accentués; l'état de mort apparente dure pendant un certain temps, et, alors, l'unique manifestation vitale est la persistance de rares et faibles pulsations cardiaques, observables à l'ouverture du thorax. La mort de l'animal survient au bout d'un temps variable, suivant la quantité de liquide injecté, mais toujours relativement long. Il se forme des ecchymoses aux membres postérieurs et à l'abdomen.

Les lapins empoisonnés par voie endopéritonéale présentent, eux aussi, des phénomènes peu différents. Chez ces animaux, il y a d'abord une diminution de la sensibilité aux membres postérieurs, ensuite paralysie, de sorte que la déambulation devient incertaine et difficile; en dernier lieu, l'animal, couché sur le flanc ou le ventre à terre et les membres postérieurs étendus, reste immobile.

fermé contenant une quantité d'eau relativement petite (environ la moitié du poids total des animaux ou de l'animal enfermé); toutefois, je le répète, même en me conformant à ces conditions expérimentales, j'ai eu quelquefois des liquides *filants* d'anguilles et de *cieche* qui n'étaient pas toxiques.

(1) G. BUGLIA, *l. c.*

Durant cete période de parésie et de paralysie, quelquefois l'animal émet spontanément des cris, souvent il perd de l'urine et des fèces, et celles-ci sont sanguinolentes. Quelques rares fois on a observé des tremblements intermittents aux membres postérieurs et des secousses dans tout le corps de l'animal, lorsqu'on le touchait. Plus fréquemment, au contraire, on a observé, avant la paralysie complète des membres, un mode particulier de déambulation, consistant à exécuter les mouvements du *pas* au lieu de ceux du *saut*, qui sont les mouvements normaux de ces animaux. Chez les lapins également, comme chez les grenouilles, lorsque la quantité d'extrait injecté n'était pas mortelle, les phénomènes toxiques disparaissaient lentement et l'animal recouvrait sa vivacité et sa vitalité normale; quand, au contraire, la dose était mortelle, les phénomènes toxiques se manifestaient en moins de temps et étaient plus accentués; la mort survenait dans une période qui variait entre 12 et 24 heures.

Tous ces phénomènes présentent une analogie évidente avec ceux qu'on observe dans l'empoisonnement par le sérum d'anguille, quand on emploie le sérum en petite quantité, ou bien quand on emploie du sérum à faible pouvoir toxique. Camus et Gley (1), en effet, ont nettement distingué l'action toxique du sérum de sang d'anguille, à petites doses, de l'action toxique de ce même sérum quand il est introduit dans l'organisme à des doses relativement élevées: dans le premier cas, on a une prédominance des phénomènes paralytiques, et la mort survient lentement; dans le second cas, au contraire, les phénomènes convulsifs prédominent, et la mort a lieu en très peu de temps, avec arrêt des mouvements respiratoires avant l'arrêt des pulsations cardiaques. Or, si, au cours de mes expériences, j'ai presque toujours constaté des phénomènes correspondant à ceux de l'empoisonnement avec de petites quantités de sérum, c'est-à-dire des phénomènes paralytiques, et si j'ai constaté que la mort, dans quelques cas (dans les expériences sur les chiens) a lieu avec arrêt simultané des actes respiratoires et des contractions cardiaques, il n'est pas improbable que cela ait dépendu principalement du fait, que la substance toxique, contenue dans les extraits aqueux ou dans le liquide *filant* que j'ai employés, n'atteignit pas le degré de concentration

(1) L. CAMUS et E. GLEY, *Recherches sur l'action physiologique du sérum d'anguille. Contribution à l'étude de l'immunité naturelle et acquise* (Arch. intern. de Pharmacodyn., vol. V, fasc. 3, 4, 1898, p. 247, 305). — E. GLEY, *Travaux du laboratoire*, t. I^{er}, Masson et C. éd., Paris, 1912, p. 18, 86.

minimum suffisant pour produire des phénomènes correspondant à ceux de l'empoisonnement avec des quantités relativement grandes de sérum, c'est-à-dire des phénomènes convulsifs. Mais que, du reste, l'action toxique générale du sérum d'anguille, ainsi que son action hémolytique sur le sang, doivent être regardées comme dépendant de substances analogues (ou peut-être aussi de la même substance) qui confèrent l'action toxique à l'extrait de *cieche* et de peau d'anguille et au liquide *filant* sécrété extérieurement par les *cieche* et par les anguilles, c'est ce qui résulte avec évidence de faits multiples qui rentrent, eux aussi, dans le tableau général de l'empoisonnement par ces substances. Et ainsi, tandis que, dans les expériences que j'ai faites sur les lapins, j'ai trouvé que l'extrait de *cieche* et de peau d'anguille et le liquide *filant*, injectés par voie endopéritonéale, produisent un notable abaissement de la température du corps, semblablement à ce qui a été observé dans l'empoisonnement avec du sérum de sang d'anguille (1), dans les expériences que j'ai faites sur les chiens, où les liquides furent introduits directement dans la circulation, j'ai vu qu'on a des altérations de la respiration, des contractions cardiaques et surtout de la pression du sang, en grande partie analogues à celles qui ont été observées pour le sérum de sang d'anguille (2). En outre, comme il a été observé pour le sérum de sang d'anguille, ainsi également pour l'extrait de *cieche* et de peau d'anguille et pour le liquide *filant*, j'ai constaté qu'il peut y avoir hyperhémie viscérale, hémolyse et, quand les substances susdites sont introduites directement dans la circulation, incoagulabilité du sang. Et enfin, il est clairement résulté que, avec le chauffage, on peut abolir la toxicité, aussi bien du sérum de sang d'anguille que des liquides que j'ai employés.

Tout cela porte à conclure:

1° que les extraits aqueux du corps de *cieche* et de peau d'anguille et le liquide *filant* sécrété extérieurement par les anguilles

(1) L. CAMUS et E. GLEY, *l. c.* — I. SERIN, *Contribution à l'étude des sérums toxiques (sérum d'anguille et sérum de torpille)*. Thèse de Doctorat en médecine. Paris, 1910. — E. GLEY, *Travaux du laboratoire*, t. I^{er}, Masson et C. éditeurs, Paris, 1912, p. 156, 206.

(2) A. Mosso, *Un venin dans le sang des murénides* (*Arch. ital. de Biol.*, t. X, p. 141, 169, 1888). — L. CAMUS et E. GLEY, *l. c.*

et par les *cieche* ont une action toxique générale analogue à celle du sérum de sang d'anguille ;

2° que l'anguille, quand elle se trouve encore dans les premiers stades du développement, c'est-à-dire à l'état de *cieca*, contient une substance ou des substances toxiques ayant des affinités avec celles qui sont contenues dans le sang de l'animal adulte (ou peut-être égales à celles-ci) ;

3° que l'animal adulte (anguille), aussi bien que l'animal qui se trouve encore à l'état de *cieca*, peuvent sécréter extérieurement la substance, ou les substances toxiques susdites.

Observations et recherches bactériologiques sur la récente épidémie d'«*influenza*» (1)

par le Dr A. MARRASSINI, Professeur chargé de Bactériologie.

(Institut de Pathologie générale de l'Université de Pise,
dirigé par le Prof. C. Sacerdotti).

Les nombreuses études faites, sous tous les points de vue, sur la récente épidémie d'*influenza* et exposées dans une quantité considérable de travaux, qui constituent désormais une vaste littérature sur la question, n'ont pas encore amené l'accord relativement à l'agent étiologique fondamental.

L'idée suivie aujourd'hui par beaucoup est qu'il s'agit bien d'*influenza*, identique à celle qui fut observée dans les précédentes pandémies de ce genre, dont la dernière fut celle de 1889-90, mais que l'agent spécifique est représenté par un virus inconnu — et, pour quelques-uns, par un virus *filtrant*, bien qu'aucune donnée positive, irréfutable, ne vienne appuyer ce concept. A cet agent inconnu s'associeraient d'autres germes aptes à déterminer les complications, parmi lesquelles surtout la bronchopneumonie hémorragique, qui a imprimé à la pandémie actuelle, et spécialement dans les diverses reprises, un caractère tout particulier de gravité et de malignité. Parmi les agents d'infection secondaire, la plupart inscrivent les streptocoques et les diplocoques de diverse nature, les paraméningocoques, le pneumobacille de Friedländer, etc., ainsi que le bacille de l'*influenza*, qui, dans le tableau de l'infection n'aurait pas une signification supérieure à celle des autres germes mentionnés.

Dès le mois de septembre 1918 je m'occupai de la question étiologique de la pandémie actuelle, et je publiai, avec le regretté

(1) *Atti della Società Toscana di Scienze naturali (Processi verbali)*, vol. XXVIII (séance du 23 mai 1919).

D^r Merelli, un court mémoire (1) dans lequel il fut mis en évidence: 1^o que, à Pise, le bacille de l'*influenza* dominait le tableau de la microflore des cas purs d'*influenza* observés parmi les militaires atteints les premiers; 2^o que ce bacille, avec le sérum des convalescents pris en examen et affectés de formes typiques à cours prolongé, correspondant ou non au germe isolé, et quelques-uns même tombés malades dans des régions lointaines, montrait le phénomène de la déviation du complément. Nous jugeâmes d'après cela que, dans la pandémie actuelle, le bacille de l'*influenza* avait un rôle qui méritait d'attirer toute notre attention (2).

(1) *Riforma medica*, 1918, n. 43.

(2) Dans une récente publication, parue dans les n^{os} 8 et 9 du *Policlinico*, *Sez. Med.*, 1919, Micheli et Satta admettent la fréquence de la présence du bacille de l'*influenza*; mais, ayant répété les essais de la déviation du complément sur des convalescents et sur des sujets expérimentalement immunisés, ils pensent, d'après les résultats qu'ils ont obtenus, que ce germe a une faible aptitude à déterminer la formation d'anticorps, et spécialement de ceux qui sont capables de dévier le complément, et que leurs résultats mêmes ne se prêtent pas à des conclusions touchant la participation du germe au processus morbide. Et cela surtout parce que, à côté de cas plus rares de forte ou complète inhibition de l'hémolyse, ils en ont eu d'autres dans lesquels l'hémolyse a été plus ou moins manifeste.

A vrai dire, il me semble que les résultats rapportés par les auteurs peuvent se prêter aussi à une interprétation un peu différente de celle à laquelle ils se sont arrêtés.

Et en effet, si l'on admet, comme ils le font, dans leur conclusion, que le bacille de l'*influenza* a, par lui-même, une faible aptitude à produire des anticorps capables de dévier le complément, il semblerait logique qu'on dût donner d'autant plus de valeur aux résultats positifs, même dans les cas où l'inhibition de l'hémolyse a été à peine évidente; et alors aussi, dans leurs recherches sur les convalescents, les cas positifs constitueraient environ les deux tiers des cas examinés.

En second lieu, il me semble que l'inhibition de l'hémolyse obtenue par les deux auteurs à un degré différent avec le sérum de sang de sujets expérimentalement immunisés, plutôt que d'amener, sans autre, au concept d'une faible aptitude, de la part du bacille de l'*influenza*, à produire des anticorps capables de fixer le complément, pourrait induire à rechercher, dans la diversité de chaque cas, les causes d'une si différente capacité de réagir de la part de l'organisme; ce qui, peut-être, pourrait nous donner la raison des résultats plus évidents que j'ai obtenus dans les premiers essais que j'ai exécutés.

Quoi qu'il en soit, il me paraît que, entre mes résultats et ceux de Micheli et Satta il y a (à part le degré, pour lequel on peut trouver une explication dans les raisons susdites) une manifeste correspondance; ce qui fait que, par

Ayant repris les observations et les recherches, en même temps que j'ai pu fondamentalement confirmer, sur une plus vaste échelle, ce que j'avais précédemment observé, il m'a été donné de constater d'autres faits, qui, me semble-t-il, peuvent contribuer à apporter quelque lumière sur divers points relatifs au tableau général de l'infection, telle qu'elle se manifeste dans la forme la plus grave et la plus maligne.

L'examen bactérioscopique des nombreuses colonies qui apparaissent sur l'agar-sang, après l'ensemencement avec des fragments de crachats lavés en solution physiologique de chlorure de sodium et leur successif isolement, a démontré :

1° que de l'excrétion de sujets en proie à la forme pure d'*influenza*, ou à celle qui s'associe à des complications broncho-pulmonaires, on peut isoler divers germes hémophiles, parmi lesquels on peut ranger :

a) des formes cocciques (que je n'ai observées que dans de rares échantillons), dont quelques-unes sont disposées en amas, d'autres par couples (diplocoques), d'autres en couronne (streptocoques) ;

b) des formes coccobacillaires ou nettement bacillaires (dans les cas que j'ai examinés, elles ont été constantes et toujours en forte prédominance) ;

2° que quelques-uns de ces germes hémophiles, non seulement ne se développent pas sur les terrains ordinaires de culture, mais encore ne croissent que difficilement sur les terrains au sang, parfois d'une manière à peine perceptible, et meurent en peu de temps, de sorte qu'ils se perdent lorsqu'on n'exécute pas les relatifs passages chaque trois ou quatre jours ; d'autres, au contraire, se développent plus richement, mais seulement sur les terrains au sang, et ils montrent une vitalité plus durable. En général, après que la culture s'est développée et saille sur la surface du terrain, elle commence à redevenir plane, comme si elle s'enfonçait dans le terrain même, qui, en correspondance de la culture, redevient plus uniforme, mais plus résistant, presque coriace, couleur de chocolat ; alors les transplantations donnent, le plus souvent, un résultat négatif ;

3° que d'autres germes, spécialement parmi les coccobacillaires

cette voie encore, il résulte que ce n'est point une signification négligeable que celle qu'on doit attribuer au b. de l'*influenza* ; signification que, d'ailleurs, les auteurs cités admettent amplement, pour les autres multiples raisons apportées par eux.

et les bacillaires (je n'en ai pas vu pour les autres cocciformes, mais, naturellement, je ne puis exclure qu'il en existe aussi parmi ceux-là) et surtout parmi ceux qui se développent plus richement, peuvent s'habituer, après divers passages, à vivre aussi dans les terrains de culture habituels;

4° que d'autres, enfin, tout en ayant une plus grande élection pour les terrains au sang, peuvent se développer, dès le commencement, même sur les terrains ordinaires de culture (ceux qu'on appelle pseudo-bacilles de l'*influenza*).

Les inoculations de quelques-uns de ces germes chez des animaux d'expérience ne m'ont donné aucun résultat. Mais je crois que ceux que j'ai obtenus avec un germe que le prof. Di Vestea m'avait procuré en novembre 1918, en même temps que d'autres échantillons de bacilles de l'*influenza* (1), méritent d'être rapportés.

I. — Injection chez le cobaye.

a) endopleurique. — L'injection d'environ $\frac{1}{2}$ patine de 18 heures sur agar-agar simple, émulsionnée dans un centimètre cube de

(1) Ce germe fut obtenu, avec d'autres d'origine différente, du Laboratoire bactériologique de la Santé publique, en échange d'autres échantillons envoyés de Pise. Dans les premières transplantations, il se développa seulement sur l'agar-sang, ensuite il se développa aussi sur l'agar-agar ordinaire. Ses caractères principaux sont les suivants: quelques éléments ont une forme cocco-bacillaire, d'autres une forme nettement bacillaire (en moyenne $\mu 0,5 \times 1-2 \mu$); parfois isolés, parfois accouplés en diplobacilles; non sporigènes; ne résistant pas au Gram; très mobiles, avec un mouvement qui rappelle un peu celui du bacille du typhus (le mouvement est évident dans les cultures en bouillon de 18-24 heures, maintenues à 20°-22°); il se développe vigoureusement sur les terrains au sang, un peu moins sur les terrains ordinaires; rien de caractéristique dans la culture; il vit à température ordinaire et se développe aussi à 20°-22°; il ne fond pas la gélatine, ne coagule pas le lait, ne provoque pas la fermentation de la lactose ni celle de la mannite, en présence desquelles le terrain reste alcalin; il dédouble la glycose avec production d'acide, non de gaz; il ne modifie pas le rouge neutre, ne produit pas d'indol dans le bouillon peptoné. Transplantations positives, même au bout de 60 jours et malgré un certain dessèchement de l'agar-agar. Il ne passe pas à travers les bougies de Berkefeld N. Il n'agglutine pas avec les sérums antityphiques, antiparatyphiques, antidyentériques.

solution physiologique (mieux encore si l'on y ajoute un peu de sang de lapin, en laissant l'émulsion 1-2 heures en thermostat à 37°), détermine la mort de l'animal dans une période de temps qui oscille entre 4 et 24 heures, mais qui d'ordinaire est très brève.

La nécroscopie laisse voir: hyperhémie sous-cutanée de différent degré, plus intense, en général, vers les aines et vers les aisselles; l'abdomen avec péritoine lisse, sec, parfois légèrement hyperhémique; quelque rare fait hyperhémique des anses intestinales; les capsules surrénales tantôt ne présentent pas de faits apparents, tantôt se montrent hyperhémiques à différent degré et parfois avec des épanchements sanguins divers comme gravité et comme extension.

Les reins se présentent tantôt légèrement hyperhémiques, tantôt plus congestionnés, d'aspect tantôt apparemment trouble, tantôt à peu près normal.

Le foie, le plus souvent, présente une congestion assez marquée et se montre généralement très trouble, parfois avec des taches d'aspect jaunâtre diversement étendues.

La rate ne présente pas, d'ordinaire, de faits dignes de remarque: quelquefois elle est tuméfiée, congestionnée à un léger degré.

Les plèvres présentent un exsudat, tantôt séreux, légèrement rosé, tantôt fortement teinté de sang, tantôt faiblement, tantôt fortement corpusculé. Cet exsudat coagule en général avec une extrême facilité. D'autres fois on a un exsudat fibrinopurulent qui recouvre, à une épaisseur diverse, les plèvres pariétales et viscérales, en établissant aussi, entre les unes et les autres, des adhérences lâches.

Les poumons apparaissent tendus, rigides, fortement congestionnés, souvent avec des hémorragies sous-pleuriques et parenchymateuses diversement étendues. Parfois les poumons, plongés dans l'eau, descendent au-dessous de la superficie de celle-ci.

Le cœur montre presque constamment le ventricule gauche durci, contracté, avec de très rares caillots rouges; le ventricule droit plus élargi, avec d'abondants caillots rouges; les oreillettes distendues et pleines de caillots rouges.

L'examen microscopique présente: l'exsudat pleurique plus dense, principalement constitué par des leucocytes polymorphonucléés neutrophiles, dont quelques-uns contiennent, en diverse quantité, des germes ayant l'aspect de ceux qui ont été inoculés.

Le poumon montre les alvéoles dilatés, souvent pleins de sang sur de vastes extensions, les capillaires interalvéolaires turgides et pleins de sang.

Dans le cœur on observe, diversement diffuse et intense, une altération des fibres musculaires, intéressant spécialement la striation transversale.

Les capsules surrénales apparaissent hyperhémiques à un divers degré (quelquefois d'une manière à peine apparente, d'autres fois d'une manière très marquée); parfois avec des hémorragies de différente intensité, qui détruisent des zones plus ou moins étendues, spécialement de la zone médullaire et de la réticulée.

Les reins sont atteints de tuméfaction trouble, laquelle diffère comme degré et comme diffusion et intéresse surtout l'épithélium des canalicules contournés.

Le foie, au milieu de zones de parenchyme normal, offre des éléments profondément atteints de tuméfaction trouble et de dégénérescence vacuolaire.

L'injection de cultures en bouillon d'âge différent, filtrées à travers des bougies de Berkefeld N, et le liquide filtré d'émulsions digérées pendant plusieurs jours (7 à 15) en solution physiologique de chlorure de sodium, n'ont pas amené la mort de l'animal, même à la dose de 2 cm³ (correspondant à une patine).

L'injection, dans la plèvre de cobayes, faite avec des émulsions vivantes, en quantité qui ne puisse déterminer la mort, confère une résistance envers des injections successives certainement mortelles pour les animaux de contrôle.

Un fait digne de remarque, c'est que, si l'émulsion bactérique est assujettie à l'action de la température de 60° appliquée pendant une heure, l'animal, ou bien survit, ou du moins meurt beaucoup plus tard (jusqu'à 14 jours), même en inoculant une dose double (et, proportionnellement au poids du corps, jusqu'à 4 fois supérieure) de celle qui, chez les témoins, est capable de donner la mort en trois ou quatre heures. Dans ce cas, les faits qu'on observa intéressent principalement les plèvres et les poumons et peuvent même démontrer la présence de couennes qui fixent tenacement le poumon en splénisation à la paroi thoracique.

b) endopéritonéale. — L'animal meurt comme à la suite de l'injection endopleurique. On observe les mêmes faits aux dépens de la plèvre et du poumon (bien que, d'ordinaire, un peu moins accentués), les mêmes faits et les mêmes variétés de degré pour tous les autres viscères, sauf pour l'intestin, qui se montre, sur de longues portions, très fortement hyperhémique, rougi, avec d'évidentes taches hémorragiques de diverse extension.

L'examen microscopique n'offre pas de faits nouveaux, en dehors de ceux qui ont été précédemment décrits pour les autres organes;

mais l'intestin grêle, dans beaucoup de parties, apparaît fortement congestionné et avec des hémorragies de diverse extension, intéressant la sous-séreuse, la sous-muqueuse et s'étendant jusque dans les espaces compris entre les *infundibula* glandulaires.

L'injection de liquides filtrés employés comme pour l'injection endopleurique est demeurée sans effet, même avec de fortes doses (10 cm³).

c) *sous-cutanée*. — L'animal survit aux injections sous-cutanées, sans laisser voir aucun phénomène appréciable, alors même qu'elles sont faites avec des émulsions en solution physiologique de chlorure de sodium contenant des quantités de patine de 24-48 heures quatre ou cinq fois supérieures à celles qui suffisent pour donner la mort, avec les phénomènes caractéristiques, en 3 à 4 heures chez les contrôles inoculés par voie pleurique ou péritoneale.

d) *endoveineuse*. — Elle donne les mêmes faits particuliers décrits pour les injections endopleurique et endopéritonéale, mais avec une localisation et une intensité des faits, dans chaque organe, variables cas par cas.

Le germe inoculé, chez les cobayes qui succombent, peut être obtenu, en très grande abondance, de la séreuse dans laquelle il fut injecté. On peut aussi l'obtenir du poumon et du sang du cœur, mais, de ce dernier, on n'a jamais qu'un nombre très restreint de colonies (parfois 2 ou 3 seulement).

II. — Injection chez le lapin.

L'injection, dans la cavité pleurique, de deux ou trois patines en agar-agar de 24 heures, émulsionnées dans deux cm³ de solution physiologique de chlorure de sodium, produit fondamentalement les mêmes faits déjà observés chez le cobaye et avec les mêmes modalités décrites chez ce dernier, sauf une intensité générale moindre pour ceux qui concernent les poumons et les reins (1).

(1) Segale, en expérimentant avec son *Streptococcus pandemicus*, aurait obtenu, au moyen de l'introduction de tampons de gaze, imprégnés de la culture, dans les cavités nasales du lapin, du cobaye et du rat adulte, le développement de lésions descendantes de l'appareil respiratoire, consistant tantôt en faits de bronchite, péribronchite, bronchopneumonie disséminée, tantôt en faits de bronchopneumonie confluente, parfois à caractère hémorragique, et de telle

Ce que je viens d'exposer, suffit, me semble-t-il, pour démontrer, au moins pour ce qui regarde le cobaye et le lapin :

1° que le germe avec lequel j'ai expérimenté (pseudogerme de l'*influenza*?), tout en étant doué d'un pouvoir toxique s'exerçant grâce à l'action d'endotoxines — comme le laissent supposer les résultats obtenus avec les injections des émulsions tuées à 60° —, agit principalement en vertu de conditions biologiques liées aux germes vivants, puisque c'est seulement avec leur inoculation, même en quantité beaucoup moindre, qu'on a obtenu manifestement les phénomènes décrits dans le cours de quelques heures;

2° que cette action s'exerce d'une manière spéciale sur le système vasculaire;

3° que c'est par suite de cette action que se produisent localement une hyperhémie et des hémorragies, et surtout qu'on a une élection pour le système vasculaire de l'appareil respiratoire;

4° que, avec l'injection endopleurique de doses sous-mortelles, on peut conférer au cobaye une résistance envers des doses capables de donner, chez les contrôles, la mort en quelques heures.

On doit observer, en dernier lieu, que les faits intéressant le poumon, l'intestin, les capsules surrénales, le cœur, les organes parenchymateux, à raison de leur nature et du degré avec lequel ils se sont présentés, rappellent chaque fois à l'esprit, dans les différents cas, les multiples variétés de quelques lésions qui accompagnent le tableau fondamental que nous offrent, à la table anatomique, les cas de sujets morts de l'*influenza* dans ses formes foudroyantes, aiguës et avec complications bronchopulmonaires.

Les examens siérologiques, et surtout ceux relatifs à la déviation du complément, ont démontré les faits suivants, que je désire signaler.

I. Tandis que, dans les examens exécutés durant le mois de septembre, au commencement de la pandémie, je n'ai pu observer qu'exceptionnellement un pouvoir anticomplémentaire du seul sérum de sang (employé à la dose de cm^3 0,1-0,2, les quantités des autres

nature qu'ils présentaient une suggestive affinité avec ce qui a été observé dans la présente pandémie.

L'introduction, dans les narines de lapins, de tampons de gaze imprégnés, même abondamment, de culture du germe que j'ai décrit, n'a pas produit de phénomènes appréciables.

réactifs restant les mêmes) du convalescent ou du malade, par contre, dans la très grande partie de ceux que j'ai exécutés dans les premiers jours de cette année, le sérum de convalescents d'*influenza*, aussi bien que celui de malades de la même forme, pure ou compliquée de bronchopneumonie, m'ont donné, chacun à lui seul, avec une fréquence relative, l'empêchement de l'hémolyse dans le système, après permanence, pendant une heure, à 37°, en contact avec la quantité constante de complément de cobaye; et le titre du sérum capable de présenter le phénomène anticomplémentaire est descendu souvent au dessous de 0,05 et quelquefois même au dessous de 0,01.

II. Le germe décrit plus haut, employé comme antigène dans divers essais de déviation du complément exécutés avec le sérum de six malades et de quatre convalescents de formes à cours prolongé, n'a pas donné un empêchement de l'hémolyse après une heure à 37°; mais, comparativement aux contrôles, l'hémolyse dans les tubes contenant l'antigène est toujours survenue en un temps plus long (retard dans l'hémolyse), et deux fois d'une manière incomplète.

*Contribution expérimentale
à la connaissance de la signification physiologique
de l'inosite* ⁽¹⁾.

NOTE PRÉVENTIVE du Prof. A. VALENTI,

Directeur de l'Institut de Pharmacologie et de Matière médicale de l'Université de Parme.

L'inosite, préparée pour la première fois, comme on le sait, par Scherer (2), en 1850, des eaux mères provenant de l'extraction de la créatine obtenue des muscles, acquit un grand intérêt scientifique après que Winterstein (3) eut établi, en 1897, que de l'inosite pouvait être obtenue comme produit de scission d'un composé organique phosphoré présent dans un grand nombre de végétaux, que Posternack (4) appela *acide anhydroxyméthylendiphosphorique* et que Contardi (5) démontra, d'une manière définitive, être un éther hexaphosphorique de l'inosite, comme l'avait déjà supposé Winterstein lui-même.

On sait aussi, désormais, que l'inosite est très répandue, aussi bien dans le règne végétal que dans le règne animal, et il est à remarquer que, dans les végétaux, elle est presque exclusivement contenue dans les parties vertes, c'est-à-dire dans les feuilles et dans les fruits avant la maturation. Des végétaux, on a aussi extrait des inosites méthylées, desquelles, en enlevant les groupes méthyliques, on a pu obtenir des inosites optiquement actives; et désormais on connaît également des isomères de l'inosite.

(1) *Bollettino della Società medica di Parma*, n. 1, anno 1919.

(2) SCHERER, *Ann. Chem.*, LXXIII, S. 332.

(3) WINTERSTEIN, *Ber. d. deutsch. Chem. Gesellsch.*, XXX, S. 2229.

(4) POSTERNACK, *Compt. rend. Acad. d. Sciences*, CXXXVII, p. 202, 337, 432.

(5) CONTARDI, *Atti R. Accad. dei Lincei. — Rend. Scienze fisiche e naturali*, serie 5, vol. XIII, p. 1; serie 5, vol. XIX, p. 1.

Au contraire, on ne sait encore rien de précis touchant l'origine et le rôle de ce composé.

Posternack a pensé que, dans les végétaux, l'inosite libre n'était pas due à la saponification du produit phosphoré, qui se dédouble, par hydrolyse, en inosite et en acide phosphorique, mais qu'elle prenait origine de la polymérisation de l'aldéhyde formique durant la période de plus grande insolation de la plante, quand les phosphates, entraînés par le courant ascensionnel, sont en quantité insuffisante pour éthérifier toute l'aldéhyde formique qui s'est formée par l'activité chlorophyllienne. L'inosite serait par conséquent un matériel carboné de réserve à utiliser, dans la plante, durant le temps où l'activité chlorophyllienne diminue ou cesse, ce qui permettrait la continuation de tous les processus synthétiques des végétaux qui ont pour point de départ l'aldéhyde formique.

Beaucoup moins heureuse est l'interprétation que donne le même Posternack touchant l'origine et la signification de l'inosite dans les organes animaux. Dans ces derniers, elle ne représenterait qu'un produit d'insuffisante oxydation de la substance organique, qui, ne brûlant pas complètement pour se transformer en anhydride carbonique, mais arrêtant l'oxydation au stade d'aldéhyde formique, provoquerait la condensation de l'aldéhyde à l'état naissant pour former de l'inosite.

Mais, en supposant que cette hypothèse puisse avoir quelque valeur pour les états morbeux dans lesquels il y a inositurie, elle ne peut certainement pas expliquer la présence d'inosite dans les organismes normaux, et moins encore nous dire pourquoi, par exemple, l'inosite, qui ne se trouve pas dans les œufs de poule non couvés, se rencontre au contraire chez le poussin, aussitôt qu'il est sorti de la coquille (Klein) (1).

L'hypothèse de Posternack une fois écartée, nous n'avons pas de données certaines sur lesquelles nous puissions fonder quelque autre interprétation de la signification biologique de l'inosite.

Tout d'abord, étant donnée la constitution chimique de la substance, on chercha à établir si elle avait quelque rapport physiologique avec les carbohydrates. Ainsi Külz et Mayer (2) firent des recherches sur la possibilité de la formation de glycogène après administration d'inosite, mais ils l'exclurent, en confirmant quelques expériences précédentes de Giacosa (3), qui avait même vu dimi-

(1) J. H. KLEIN, *Inaug. Diss.*, Giessen, 1909.

(2) KÜLZ et MAYER, *Bioch. Zeitschr.*, 1907, S. 393 et 1908, S. 533.

(3) GIACOSA, *Atti R. Accad. Scienze Torino*, vol. XLI, 1906.

nuer le glycogène hépatique du foie de lapins et de chiens après administration d'inosite et de phytine (sel calcico-magnésiaque de l'acide phosphorganique de Posternack).

Greenwald et Morris (1), eux aussi, arrivèrent à des résultats négatifs en étudiant chez les chiens à jeun, rendus glycosuriques au moyen de la phlorizine, l'extra glycose, c'est-à-dire la modification, dans l'urine, du rapport entre glycose et azote, lequel est relativement fixe chez les chiens soumis au jeûne et phlorinisés.

Külz (2) n'aurait pas vu augmenter la quantité de sucre chez les diabétiques, après administration d'inosite, et Anderson (3) n'aurait pas observé, chez les chiens, de modifications du quotient respiratoire, même à la suite de l'administration de doses notables — jusqu'à dix grammes — d'inosite.

On chercha alors à établir si l'inosite aurait du moins quelque influence sur l'échange de la matière. Anderson et Bosworth (4), dans des recherches sur l'homme, ne trouvèrent pas de modifications de l'échange soit de l'azote, soit du phosphore, de l'acide urique et de l'ammoniaque: ils constatèrent seulement, dans l'élimination de la créatinine, une augmentation dont ils ne savent pas donner une explication.

Ainsi donc, relativement au mode physiologique de se comporter de l'inosite, il n'y a que quelques phénomènes pharmacologiques généraux qui semblent bien établis, à savoir que: donnée par la bouche, à la dose d'environ gr. 0,5 par kg., elle détermine la diarrhée; administrée par voie hypodermique ou endoveineuse, elle se retrouve en une certaine quantité dans l'urine, tandis que, si elle est absorbée par voie orale, il ne s'en retrouve que de petites quantités (Kültz, Starkenstein (5), Meyer (6), Giacosa (7), Anderson), peut-être à cause d'une transformation opérée par la flore intestinale et par des ferments autolytiques du foie et des muscles (Starkenstein) avec partielle production d'acide lactique (Hilger (8) et Vohl (9)).

(1) GREENWALD et MORRIS, *Journ. Biol. Chemistry*, XXV, S. 391, 1916.

(2) KÜLZ, *Beitr. Path. u. Therap. Diabetes mellitus*, Marburg, 1874, I.

(3) ANDERSON, *Journ. Biol. Chemistry*, XXV, S. 321, 1916.

(4) ANDERSON et BOSWORTH, *Journ. Biol. Chemistry*, XXV, 399, 1916.

(5) STARKENSTEIN, *Zeitschr. exp. Path. u. Therap.*, Bd. V, S. 378.

(6) MEYER, *Bioch. Zeitschr.*, 1907, 393 et 1908, 533.

(7) GIACOSA, *Atti R. Accad. Med. Torino*, anno 1905.

(8) HILGER, *Ann. Chem.*, 1871, 333.

(9) VOHL, *Ber. Chem. Gesell.*, 1876, 984.

Dubin (1) a exclu qu'il se forme du formol par oxydation de la fraction benzénique qui pourrait éventuellement se détacher de la molécule inositique.

Ayant pu me procurer — grâce à la courtoisie de mon collègue Docteur Contardi, auquel j'adresse ici mes vifs remerciements — quelques grammes d'inosite pure, il m'a semblé opportun de l'utiliser pour tâcher d'apporter quelque contribution à l'étude de cette intéressante question.

Partant du fait que, dans les végétaux normaux, l'inosite se trouve liée avec l'acide phosphorique sous forme éthérée, j'ai orienté mes premières recherches de manière à établir si, éventuellement, l'inosite pourrait servir à l'assimilation des phosphates inorganiques dans les organismes animaux en se liant avec l'acide phosphorique.

Il est, en effet, désormais établi, d'une manière indubitable, par les expériences de Storch (2) Zadik (3), Gilbert et Posternack (4), Tunnicliffe (5), Bergmann (6), Marfori (7), que les sels inorganiques de phosphore, bien qu'ils soient facilement absorbés, ne sont pas utilisés par l'organisme. C'est pourquoi j'ai institué des recherches sur des petits chiens — maintenus à une diète fixe de pain et d'eau, et mis en expérience après qu'ils avaient atteint un poids constant et s'étaient habitués à la vie de prison — en leur administrant en même temps, et à jeun, de l'inosite et du phosphate bisodique.

Le phosphore de l'urine fut dosé volumétriquement, avec la solution titrée d'acétate d'urane.

Dans les fèces également, le phosphore fut dosé volumétriquement après que la substance organique eut été détruite avec la méthode de Keller.

Voici quels ont été les résultats obtenus:

-
- (1) DUBIN H., *Journ. of Biol. Chemistry*, XXVIII, p. 429, 1916-17.
 - (2) STORCH, cit. par ZUELZER, *Virchow's Archiv*, Bd. LXVI, S. 233.
 - (3) ZADIK, *Arch. f. ges. Physiol.*, Bd. LXXVII, S. 1.
 - (4) GILBERT et POSTERNACK, V. *La Médication Phosphorée*, Masson, Paris, 1903.
 - (5) TUNNICLIFFE, *Arch. intern. de Pharmacodyn.*, vol. XIII, p. 207.
 - (6) BERGMANN, *Arch. f. exp. Path. u. Pharmak.*, Bd. XLII, S. 77.
 - (7) MARFORI, *Arch. di Fisiologia*, vol. II et V, p. 217 et 207.

EXPÉRIENCE I^{re}.

Date	Poids animal	Quantité urine	P ₂ O ₅ urine	Poids fèces sèches	P ₂ O ₅ fèces	P ₂ O ₅ total	Observations
	kgr.	cm ³	gr.	gr.	gr.	gr.	
Janvier							
22-23	5,310	166	1,281	13,6	0,092	1,373	Diète de pain gr. 220 et cm ³ 250 d'eau.
23-24		235	1,142	12,1	0,111	1,253	
24-25	5,300	181	1,169	10,9	0,090	1,259	
25-26		275	1,204	13,8	0,103	1,307	
			1,199		0,099	1,298	Moyenne.
26	Injection hypoder. d'une solut. de gr. 1,50 d'inosite et gr. 0,370 de P ₂ O ₅ sous forme de phosphate bisodique.
26-27	5,320	325	1,426	14,1	0,103	1,529	
27-28		208	1,227	13	0,098	1,325	
28-29	5,320	198	1,167	14,3	0,104	1,271	
29-30		230	1,238	12,5	0,102	1,340	Moyenne.
			1,264		0,102	1,366	
30-31	5,300	205	1,192	11	0,103	1,295	Seconde période normale.
31-1 fév.		171	1,208	12,4	0,086	1,294	
1-2	5,310	269	1,162	10,6	0,114	1,276	Moyenne.
2-3		210	1,215	13,8	0,093	1,308	
			1,194		0,099	1,293	
3	On administre avec une sonde gastrique une solution contenant gr. 2 d'inosite et gr. 0,462 de P ₂ O ₅ , toujours sous forme de phosphate bisodique.
3-4	5,320	265	1,518	10,9	0,114	1,632	
4-5		220	1,297	12,7	0,098	1,395	
5-6	5,300	187	1,217	12,3	0,109	1,326	
6-7		225	1,246	13,1	0,103	1,349	Moyenne.
			1,314		0,101	1,425	

EXPÉRIENCE II^e.

Date	Poids animal	Quantité urine	P ₂ O ₅ urine	Poids fèces sèches	P ₂ O ₅ fèces	P ₂ O ₅ total	Observations
	kgr.	cm ³	gr.	gr.	gr.	gr.	
Février							
7-8	4,500	186	1,221	11,2	0,088	1,309	Diète de gr. 200 de pain et cm ³ 200 d'eau.
8-9		201	1,087	12,4	0,112	1,199	
9-10	4,520	280	1,261	11	0,090	1,351	
10-11		225	1,102	10,2	0,108	1,210	
			1,168		0,099	1,267	Moyenne.
11	Injection hypoder. d'une solution aqueuse contenant gr. 1,50 d'i- nosite et gr. 0,370 de P ₂ O ₅ sous forme de phosphate bisodique.
11-12	4,500	221	1,389	11,9	0,110	1,499	
12-13		227	1,246	12,8	0,108	1,354	
13-14		256	1,229	11,5	0,091	1,320	
14-15		234	1,220	10	0,106	1,326	
			1,271		0,104	1,375	
							Moyenne.
15	On administre avec une sonde gastrique une solution de gr. 2 d'inosite et gr. 0,462 de P ₂ O ₅ sous forme de phosphate bisodique.
15-16	4,490	226	1,488	10,9	1,109	1,597	
16-17		245	1,279	12,8	0,097	1,376	
17-18	4,490	268	1,237	11,3	0,094	1,331	
18-19		280	1,206	12	0,111	1,317	
			1,302		0,103	1,405	
							Moyenne.

Il ressort donc de ces expériences que, après l'administration simultanée, aussi bien par voie orale que par voie hypodermique, d'inosite et de phosphate bisodique, si l'élimination du phosphore est augmentée, l'augmentation quantitative n'est cependant pas en rapport absolu avec la dose d'anhydride phosphorique administrée

comme il arrive d'ordinaire en conditions normales: *une partie, bien que peu notable, semble être retenue et utilisée.*

Mais pour mieux éclaircir ces résultats, il me parut opportun de voir si, éventuellement, une partie du phosphore n'était pas éliminée en lien organique.

Dans ce but, je recueillis pendant trois jours consécutifs l'urine du même chien que dans la première expérience, auquel j'injectais chaque jour, par voie hypodermique, une solution aqueuse contenant gr. 1,5 d'inosite et gr. 0,555 de P_2O_5 sous forme de phosphate bisodique. Je traitai les 558 cm³ d'urine recueillie avec la méthode suivante:

J'ajoutai, à l'urine, de l'acétate neutre de plomb: le précipité suspendu dans l'eau et acidifié avec de l'acide acétique fut filtré, et, dans le liquide filtré, on fit passer un courant d'acide sulfhydrique. Je filtrai de nouveau et le liquide filtré fut évaporé: on en calcina le résidu avec du carbonate et du nitrate de sodium. Les cendres furent dissoutes avec de l'acide nitrique dilué au bain-marie et la solution filtrée et traitée avec du molybdate d'ammonium; on n'obtint, cependant, même après un long repos, aucun précipité.

Il ne semble donc pas que, dans les conditions expérimentales décrites, il s'élimine du phosphore organique par les urines.

Or il est évident que, si la recherche avait été positive dans son résultat, elle aurait pu démontrer d'une manière absolue la formation, dans l'organisme, par suite de l'administration simultanée d'inosite et d'acide phosphorique, d'un composé synthétique phosphorganique, ce qui aurait expliqué le résultat des recherches précédentes; le fait que la recherche ait été négative n'exclut pas cette possibilité. Il pourrait se faire, en effet, que dans les échanges organiques le produit qui se serait formé se dédoublât de nouveau, en permettant ainsi l'utilisation du phosphore inorganique mis en liberté. Et cette hypothèse peut trouver un fondement logique dans les recherches de Satta (4), qui admet précisément que le phosphore inorganique des parties molles ne représente guère autre chose qu'un produit de décomposition des produits phosphorés organiques.

Certainement, les expériences que je viens de rapporter ne suffisent nullement pour résoudre le difficile problème de la fonction

(1) SATTÀ, *Arch. delle Scienze mediche*, 1907, n. 19.

de l'inosite dans les organismes animaux. Aussi je me réserve — dès que les conditions de travail, dans l'Institut, seront redevenues à peu près normales — de continuer ces recherches, spécialement en recourant à l'étude de la circulation artificielle dans les organes; toutefois il ne m'a pas paru inopportun de publier ces premiers résultats, parce qu'il me semble qu'ils peuvent, eux aussi, avoir quelque signification.

Les plaquettes.
Recherches sur leur origine,
sur les modalités de leur pénétration dans les vaisseaux,
sur les variations morphologiques
qu'elles peuvent présenter dans la circulation (1)

par le Prof. A. CESARIS-DEMEL,

Directeur de l'Institut d'Anatomie Pathologique de l'Université de Pise.

(RÉSUMÉ DE L'AUTEUR)

Les questions nombreuses et controversées qui se rapportent aux plaquettes, et qui, durant tant d'années, ont formé l'objet de polémiques passionnées et de nombreuses recherches, aussi bien de la part d'hématologistes expérimentés que d'observateurs encore peu experts dans cette matière, ont reçu, dans ces derniers temps, une solution définitive, ou des explications qui s'en rapprochent. Actuellement, relativement aux plaquettes, nous pouvons, non seulement établir des théories, mais affirmer des faits bien acquis, que finiront bientôt par accepter les derniers partisans, peu nombreux, mais obstinés, de théories et de conceptions désormais insoutenables, lesquelles n'ont plus, et ne peuvent plus avoir maintenant qu'une importance purement historique.

Ce notable résultat a pu être obtenu :

1° grâce à la démonstration donnée par Wright, que les plaquettes dérivent d'une différenciation du protoplasme des mégacaryocytes, démonstration à laquelle divers observateurs ont successivement apporté une énergique et sûre confirmation ;

(1) *Archivio per le Scienze Mediche*, vol. XLII, p. 78-107, 1919 (avec six planches).

2° grâce au perfectionnement des méthodes de fixation et de coloration du sang et des organes hématopoétiques, qui, en nous permettant de mettre en relief les granulations azurophiles dans le protoplasme des mégacaryocytes et des plaquettes, nous a donné aussi la possibilité d'en démontrer plus nettement la stricte parenté et d'en étudier la présence ainsi que le mode de se comporter dans l'intimité des tissus.

Étant ainsi établi, au sentiment de la grande majorité des auteurs, que les plaquettes tirent leur origine des mégacaryocytes, un examen attentif de la littérature de la question fait voir clairement que, parmi les faits aujourd'hui établis avec certitude et concourant, par leur évidence, à démontrer l'exactitude de l'assertion de Wright, beaucoup avaient été décrits par quelques-uns des auteurs précédents et même reproduits dans des figures nettes, tout en ayant été cependant mal interprétés; c'est pourquoi l'affirmation de Wright vient à recevoir aujourd'hui une nouvelle confirmation, non seulement des travaux successifs, mais aussi d'un grand nombre d'autres, antérieurs aux observations de Wright.

Ainsi viennent à tomber toutes les anciennes théories, suivant lesquelles :

1° les plaquettes seraient de véritables et propres hémoblastes ;

2° les plaquettes seraient de véritables et propres éléments cellulaires indépendants, pourvus de noyau et capables de se reproduire ;

3° les plaquettes dériveraient des érythrocytes (et c'était l'hypothèse soutenue par les plus nombreux et en même temps les plus compétents hématologistes);

4° les plaquettes dériveraient des leucocytes;

5° les plaquettes auraient une origine multiple et proviendraient, soit des érythrocytes, soit des leucocytes, soit des endothéliums (et c'était là l'hypothèse la moins fondée et la plus paradoxale, n'ayant jamais reçu aucune démonstration, et que quelques-uns seulement avaient pu prendre en considération).

Reste donc uniquement, maintenant, le fait démontré par Wright, qui pour la première fois fut accepté en Italie par P. Foà, et successivement confirmé, en ordre de date, par Ogata, Nägeli, Cesaris-Demel, Foà, Ferrata, Negreiros-Rinaldi.

Comme il résulte des noms que je viens de citer, moi aussi je me suis occupé, à plusieurs reprises, de cette question dans diverses

publications successives (1), lesquelles m'ont amené, avec la confirmation des faits déjà connus et avec la démonstration de faits nouveaux (pénétration des mégacaryocytes entiers dans les vaisseaux spléniques; leur activité plaquettopoétique à l'intérieur de ces vaisseaux; les plaquettes prennent aussi origine d'éléments de la pulpe splénique; signification des diverses formes de plaquettes circulant dans les maladies du sang, etc.), à formuler les conclusions suivantes, qui me paraissent résumer assez exactement l'état actuel de nos connaissances sur les plaquettes, à l'exclusion, cependant, de tout ce qui concerne leur fonction.

CONCLUSIONS

Les plaquettes, bien qu'elles soient des éléments qui, à l'état de maturité, doivent être considérés comme indépendants, ne sont pas de véritables et propres éléments cellulaires, parce qu'elles manquent de noyau.

Les plaquettes dérivent: en grande partie, du protoplasme à granulations azurophiles des mégacaryocytes, quel que soit l'organe où ceux-ci sont présents (moelle, rate, foie); pour une moindre part, d'autres éléments de la rate, vraisemblablement des stades antérieurs des mégacaryocytes mêmes.

Les plaquettes dérivent des mégacaryocytes par une différenciation et un détachement, de la part du protoplasme, de petites masses, différenciation qui peut se manifester aussi bien dans des zones marginales ou centrales, ou dans toute la masse du protoplasme, qu'à l'extrémité des expansions pseudopodiques. Ces expansions, ou bien pénètrent directement dans les capillaires sanguins, où elles versent le produit de leur fragmentation — et alors le mégacaryocyte duquel elles dépendent reste extravasculaire —, ou bien elles s'insinuent peu à peu, jusqu'à entraîner avec elles le mégacaryocyte entier à travers les parois de vaisseaux veineux, même volumineux, par un processus que l'ont peut parfaitement

(1) A. CESARIS-DEMEL, *Sulla origine delle piastrine dei megacariociti* (Archivio per le Scienze Med., 1914). — *Osservazioni istologiche sulla milza di riccio* (Atti della Soc. Tosc. di Sc. Nat., vol. XIV). — *Sulla presenza e sulla genesi delle piastrine nella milza dei mammiferi* (Atti della Società Tosc. di Scienze Natur., vol. XXX). — *Sulla funzione piastrinopoietica dei megacariociti e sulle modalità della loro penetrazione in circolo* (Pathologica, 1° luglio 1915). — *Le piastrine* (Arch. per le Scienze Med., 1919).

comparer à celui des leucocytes dans la diapédèse. Lorsque le mégacaryocyte a pénétré à l'intérieur du vaisseau, avec toute sa masse protoplasmatique pourvue de pseudopodes, il ne progresse plus emboliquement, comme on le croyait, transporté par le courant sanguin, mais il s'arrête pendant un certain temps dans la lumière du vaisseau, où il est retenu par les pseudopodes pour y remplir sa fonction plaquettopoétique, jusqu'à ce que, son protoplasme étant épuisé par de successives différenciations, le noyau progresse emboliquement jusqu'à s'arrêter dans les capillaires pulmonaires.

Chez l'animal normal, et en conditions normales, la différenciation et le détachement de petites masses, du protoplasme des mégacaryocytes, a lieu d'une manière régulière, et les petites masses qui constituent les plaquettes ont des dimensions et un aspect à peu près identiques. Quand, au contraire, ce processus de différenciation et de détachement s'accélère, par besoin d'hématopoèse, ou bien est troublé par des éléments toxiques d'origine chimique ou infectieuse, le processus de différenciation et de détachement s'en trouve altéré et les masses à granulations azurophiles, différenciées et détachées, restent inégales comme forme, comme colorabilité et comme volume. On peut ainsi trouver des formes allongées, ou en massue, qui rappellent les portions terminales des pseudopodes décrits, de gros amas arrondis (les anciennes plaquettes géantes ou les cellules plaquetiques) plus ou moins riches d'hyalomère ou de chromomère des massues et des amas qui peuvent présenter, même détachés de leur élément d'origine et circulant encore, l'activité plaquettopoétique persistante, c'est-à dire qui peuvent encore donner lieu au détachement, par différenciation centrale ou périphérique, de véritables plaquettes.

Rarement seulement, en conditions normales, on peut trouver en circulation de ces formes anormales de plaquettes, et, quand on en trouve, on peut supposer que l'individu en examen, et que l'on croyait normal, a en cours une cause perturbatrice de sa crase sanguine.

Ces anomalies dans les masses à granulations azurophiles, se détachant des mégacaryocytes, se rencontrent et sont spécialement démontrables dans le sang d'individus leucémiques en proie à une leucémie myéloïde, forme de leucémie dans laquelle, aux autres anomalies présentes dans le tissu myéloïde, s'ajoute aussi la forte augmentation numérique des mégacaryocytes.

Dans la rate normale, aussi bien que dans la rate pathologique, de l'homme et des animaux, il y a la présence constante de plaquettes en nombre plus ou moins grand, soit à l'intérieur de la

masse protoplasmatique d'éléments qui doivent être considérés comme des stades antérieurs des mégacaryocytes, soit dans la masse fondamentale à disposition syncytielle des cellules endothéliales, soit libres parmi les divers éléments de la pulpe.

Cette disposition fait regarder comme vraisemblable l'hypothèse que certains éléments de la rate puissent donner origine aux plaquettes, et que, par conséquent, ce n'est pas là une disposition à laquelle on doive donner une signification pathologique, de dépôt ou de phagocytose, bien que diverses conditions pathologiques, qu'il sera utile de déterminer, puissent apporter, dans cette disposition, de sensibles variations quantitatives.

La socialité (1).

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE du Prof. L. BIANCHI,

Directeur de la Clinique des maladies nerveuses et mentales de l'Université de Naples.

(RÉSUMÉ DE L'AUTEUR)

La conscience supérieure est caractérisée, entre autres faits, par l'intervention de l'expérience historique, laquelle concourt, au moyen des impulsions déterminées par les sensations actuelles et par ce qu'on appelle les instincts, à modeler une conduite qui soit la résultante de forces propulsives et de forces inhibitrices, grâce à l'élément de contraste. La résultante représente la synthèse intuitive des énergies tendant à la plus sûre conservation de la vie et à l'évolution du plaisir de l'existence, dans un ordre supérieur où nous trouvons toujours l'utile qui jaillit de la vie en commun, alors même que la communauté oppose des éléments inhibiteurs.

De nombreux facteurs, de diverse manière et en différente mesure, concourent à développer cette conscience supérieure, mais plus que d'autres :

1° le développement du manteau postérieur et sensoriel comprenant toute la partie de celui-ci qui s'étend de la scissure de Rolando au pôle occipital, de la superficie interhémisphérique à la face inférieure de l'hémisphère cérébral, d'où dérive le perfectionnement progressif du pouvoir perceptif et émotif, et par conséquent le progressif processus d'assimilation de la pensée, des émotions et de la conduite de l'ambiant, ainsi que du langage de la nature à la conscience individuelle ;

2° le développement de l'activité mnémonique de l'expérience

(1) *Rivista di Psicologia*, anno XIII, 1918.

individuelle et collective, d'où dérivent une orientation et une direction de la conduite qui, en partie, se traduit en habitude de vie en commun, à l'instar de la loi d'imitation et d'adaptation hédonistique : conservation et développement ;

3^e l'évolution des sentiments sociaux, lesquels sont des synthèses intellectivo-émotives d'ordre expérimental et historique et que l'on peut représenter comme la résonance, dans la propre conscience, des émotions de ceux avec lesquels on vit, avec la nécessaire observance de toutes les obligations sociales imposées par les croyances, par les sentiments et par les habitudes du groupe social.

Le fait mnémonique devient chaque jour plus riche d'expériences et plus dense de contenu, ce qui accélère et intensifie le pouvoir directif sur la conduite, à cause du plus grand coefficient fourni par la mémoire de l'expérience passée en commun (défense et protection réciproques, efficacité plus grande de la lutte pour la vie en commun, les croyances, les coutumes, etc.). Une plus grande impulsion a été donnée par le pouvoir accélérant de l'écriture, en comparaison des traditions transmises par la parole parlée et par les mœurs (l'énorme progrès de l'humanité est dû au développement de la presse).

Les émotions et la pensée du milieu social assimilées par chaque individu prennent une part éminente dans la structure de la conscience et dans le déterminisme de la conduite, laquelle est la résultante des impulsions provoquées par des finalités à l'obtention desquelles coopèrent les sentiments, les sensations, les aspirations de chaque individu en union avec les sensations, avec les sentiments et avec les aspirations des autres.

Nous ne pouvons concevoir un état de conscience d'où s'inspire la conduite de chaque homme, si ce n'est dans les rapports sociaux.

Le sentiment social, ou ce que nous appelons *socialité*, s'est graduellement développé, a étendu ses domaines, chez l'homme, de la caverne à la tribu, aux groupes d'habitations, aux communes, aux régions, à la nation, à la race, à l'internationalisme, fatalement. L'entente interhumaine, qui marque une des faces du progrès humain, bien qu'elle ait été interrompue par des périodes de férocité inouïe, et que nous voyons aujourd'hui s'arrêter au sentiment plus fort de race contre d'autres races, s'élève comme une aube que salue l'internationalisme, et qui aura son apogée dans l'existence assurée de tous les groupes humains les plus évolués. Elle constitue un fait que personne ne peut plus mettre en doute aujourd'hui.

La socialité a une lente et longue évolution : nous la trouvons, sous les formes le plus variées, chez les insectes, chez les oiseaux et chez les mammifères, et elle prend des apparences humaines, bien que sous une forme rudimentaire, chez les singes moyens et inférieurs, comme le cêbus et le cercopithèque, avec des manifestations qui ne laissent aucun doute sur son existence comme partie intégrante de leur mentalité. Dans son ensemble phénoménique, la socialité disparaît complètement avec la mutilation des lobes frontaux et dans presque toutes les maladies mentales (1).

Le phénomène que j'ai constamment observé, aussi bien chez les singes mutilés dans les lobes frontaux que chez les imbéciles, que, depuis de longues années, j'ai tenus en observation, c'est le défaut ou la complète suppression de la socialité. Quiconque a l'expérience de la structure mentale des phrénasthéniques, spécialement s'ils sont atteints gravement, aura certainement observé l'isolement dans lequel vivent ces déshérités de la nature. On peut constater, chez les moins dégradés, de l'attachement pour quelque personne, mais cela n'a d'autre motif que l'avantage immédiat qu'ils en retirent, comme cela s'observe chez les singes, chez les chiens et même chez les oiseaux, qui manifestent leur joie à la vue des personnes qui leur donnent à manger et qui prennent soin d'eux. Parfois ces apparences d'attachement à ces

(1) Parmi les faits constamment observés chez les singes dont les lobes frontaux ont été mutilés, il convient nouvellement de rappeler la complète indifférence pour les personnes auxquelles ils s'étaient affectionnés, ou qui avaient pris soin d'eux, et pour leurs semblables, dont la vie en commun est signalée par des manifestations non douteuses de sentimentalité sociale. C'est pourquoi il m'a paru opportun d'ajouter ce chapitre qui complète le tableau concernant les fonctions du lobe frontal. Ce n'est point un travail d'analyse de la société, et moins encore un travail de compilation sur les doctrines qui se sont succédé sur cette question, mais c'est la simple exposition de quelques pensées qui puissent éclairer le problème physico-psychologique de la socialité, lequel doit trouver sa plus légitime interprétation dans les recherches d'anatomie, de physiologie expérimentale et de pathologie humaine. C'est un point concernant les méthodes de recherche en psychologie sur lequel j'estime nécessaire d'insister. A la liberté de pensée — interprétative des phénomènes sociaux — de ceux qui s'appliquent à l'étude des sciences sociales, nous devons donner notre concours avec les produits de la recherche positive, lesquels ramènent, autant que cela est possible, les phénomènes sociaux, et, en général, tous les phénomènes psychiques, du moins les plus fondamentaux, à la biologie, et spécialement à la morphologie, à la physiologie et à la cytotectonique du cerveau, contrôlés par la psychopathologie et par la cytopathologie.

personnes est le correctif de la peur, qui prédomine sur toutes les autres émotions chez les imbéciles et chez beaucoup d'êtres inférieurs ; et de là naît le sentiment de protection de la part des personnes qui ont l'habitude de les soigner. Parfois c'est une imitation d'attitudes qui simulent une affection ou un sentiment qui n'existe pas, par exemple celui de la pudeur, ou le sentiment religieux, lesquels ne sauraient s'enraciner dans l'esprit des imbéciles. Ces êtres vivent isolés des hommes et de la divinité ; leur âme ne participe ni aux douleurs, ni aux joies de ceux au milieu desquels ils vivent. Si un malheur vient s'abattre sur la famille, l'imbécile y est indifférent : s'il pleure, c'est par imitation ; s'il rit, c'est en vertu d'un réflexe mécanique, et c'est toujours un fait individuel, jamais une participation à la joie ou à la douleur de la communauté. Égoïstes et égocentriques, ils ne sont jamais capables d'un acte de générosité ou d'une parole d'encouragement (même ceux qui sont moins dégénérés). Si, à l'école, ils échangent quelque parole avec d'autres élèves, ou s'ils manifestent quelque signe de rapprochement, c'est par un mécanisme d'imitation, sans aucune participation à ce sentiment de joie que l'on éprouve à se trouver en société ; s'ils se frappent la poitrine à la maison ou à l'église, ce n'est nullement par sentiment religieux ; c'est pure imitation, ou souvenir de ce qu'ils ont vu ; aucun sentiment vrai ne vibre dans leur âme (Masshka, L. Bianchi).

Chez les singes nous avons surpris un certain nombre de manifestations qui rappellent, en embryon, la socialité humaine.

L'histoire des singes que j'ai tenus longuement en observation, avant de les soumettre à la mutilation des lobes frontaux et après l'opération, a présenté des faits d'une importance qui n'est point à négliger pour l'anatomo-psychologie, au progrès de laquelle tendent mes recherches. Je rappelle ici, entre autres, un cercopitheque qui, un jour, rencontra, dans le jardin, un chien noir auquel on avait enlevé un lobe frontal. Tout d'abord il en eut peur et il se réfugia sur un arbre ; puis il en descendit à de nombreuses reprises, avec précaution, pour se rapprocher du chien, et quand celui-ci s'avavançait vers lui, il s'échappait vivement et remontait sur l'arbre. Après plusieurs tentatives de ce genre, s'apercevant que le chien n'était pas méchant, il s'approcha de lui avec précaution, reculant et avançant successivement à tout instant, jusqu'à ce que, arrivé près de lui, il tendit une main et le caressa. Encouragé par ce premier succès, le singe se mit devant le chien, et avec l'autre main, lui caressa l'autre joue ; ensuite il lui passa une main sur la tête, puis l'autre sous la mâchoire inférieure. S'étant

encore approché davantage, il se mit à le toucher partout avec sollicitude et avec un air de curiosité, comme s'il eût voulu faire alliance avec le chien.

Pour mieux observer ce sympathique cercopithèque, je voulus l'emporter chez moi. Ma femme portait dans une petite bourse, suspendue à sa ceinture, quelques morceaux de sucre et quelques marrons rôtis et épluchés pour en donner au singe. Depuis lors, toutes les fois qu'elle passait, le singe sautait après elle, lui faisait des gentillesses et lui prenait sa bourse, qu'il apprit bientôt à ouvrir.

Ce singe était très jaloux. Un jour ma femme entra dans la chambre où il se trouvait, portant sur les bras la petite fille d'une de ses amies. Heureusement le cercopithèque était attaché avec une petite chaîne, car, lorsqu'il la vit paraître avec la petite fille, il devint furieux, s'agitant comme il ne l'avait jamais fait auparavant, grinçant des dents, et faisant mille tentatives pour se jeter sur elle; et cet état ne cessa que lorsque ma femme eut emporté l'enfant et qu'elle fut rentrée seule dans la chambre.

De ces faits, et de beaucoup d'autres consignés dans le journal de mes expériences -- indépendamment de la littérature assez riche touchant la vie et les mœurs des singes (Garnier, Thorndike, Brehm) --, on peut tirer un nombre suffisant d'éléments de jugement pour ce qui concerne le degré d'évolution des émotions, lesquelles prennent, chez les singes, des caractères de sentiments à base principalement alimentaire et sexuelle, si l'on veut, mais qui dépassent les limites de l'intérêt immédiat et s'étendent dans le champ de l'amitié, de la reconnaissance, de la protection, toutes choses qui constituent les éléments fondamentaux de la socialité.

Dans tous les cas, sans aucune exception, ce qui est supprimé après la mutilation des lobes frontaux, chez les singes en expérience, comme d'ailleurs chez les hommes mutilés, ou non évolués dans le cerveau frontal, c'est la sentimentalité pour les semblables, qui est précisément ce qu'on appelle la *socialité*. On observe le même phénomène chez la majeure partie des fous. La socialité est donc une manifestation psychique, laquelle évolue, varie, chez les individus et dans les races, et qui disparaît lorsque survient la maladie mentale, ou bien manque, à cause de l'insuffisance de développement des lobes frontaux.

G. Pellacani (1) affirme que la conduite sociale animale est in-

(1) PELLACANI, *I problemi della istintività nella condotta umana*, Bologna, 1915.

stinctive. Cela serait vrai si, par instinct, nous entendions l'aptitude à la socialité, émanant d'une structure psycho-anatomique qui va en se perfectionnant; parce qu'il n'est personne qui ne voie le passage graduel de ce qu'on appelle l'instinct des animaux inférieurs à la socialité des singes. De l'instinct grégaire des fourmis et des abeilles à celui des oiseaux (les pigeons, les hirondelles, les grues et une quantité d'autres oiseaux migrateurs), de ce dernier à l'instinct grégaire des castors et de quelques mammifères supérieurs, spécialement de l'éléphant et du chien, à l'instinct grégaire du singe, c'est une gradation dans laquelle, peu à peu, apparaissent des éléments intellectuels et sentimentaux, dont l'intervention entraîne la perte progressive des caractéristiques de ce qu'on appelle l'instinct.

Un des caractères de l'instinct (1) consiste dans l'immutabilité, tandis que, dans l'échelle zoologique qui vient d'être rappelée et chez les individus, il se transforme, acquérant les variations et mutabilités individuelles qui sont déterminées par l'adaptation à un degré plus élevé (évolué) d'existence.

L'adaptation dérive de la perception plus perfectionnée du milieu où se développe la conscience. Cette progression et complication de l'instinct primitif est lente, à base de mémoire associative, et semble provoquée par la lutte pour la vie, étroitement liée à l'hédonisme naissant, qui atteint, chez l'homme, son plus haut degré d'évolution. Beaucoup voient le conflit entre l'individu et le milieu social. Dans les sociétés plus évoluées, cependant, il est difficile de surprendre le conflit entre l'individu et le groupe social, et la raison en est évidente, puisque de celui-ci émane une source hédonistique qui conforme, dès l'enfance, la vie de l'individu à celle du milieu. James affirme que "notre vie est toute tissée, d'abord, d'une longue période sensorielle et informative des choses, puis qu'elle s'élance dans la curiosité inquiète, dans les contes fantastiques des fées, dans des rêves de plaisirs, dans la poésie imaginative si variée destinée à l'enfance; puis ce sont les joyeuses compagnies, les chansons, les amitiés, etc.", où se forme l'esprit social de l'enfant. Il faut tenir compte aussi de beaucoup d'autres

(1) Il n'entre point dans le plan de cet ouvrage de discuter de l'instinct. En tout cas je conserverais toujours, dans la nomenclature, la parole *instinct*, pourvu qu'on lui attribue une signification très différente, telle que celle d'aptitude, qui dérive d'une structure anatomique spéciale et héritée. Celle-ci peut évoluer, et, par suite, les aptitudes varient.

facteurs : l'allaitement, les sourires, les caresses, les baisers de la mère et des autres membres de la famille, et l'empressement apporté à la satisfaction des besoins de la vie, et les soins pour le développement du sens esthétique du propre *moi*, qui commence à germer en se différenciant par le vêtement bien propre, et la chevelure bouclée, et les caresses des sens, et les louanges données à la beauté et à l'intelligence du petit enfant, et les jouets, et le chant qui invite au sommeil, etc. Mais il y a aussi le concours de l'expérience douloureuse, sur laquelle prédomine l'expérience confortative et protectrice de la famille, et, plus tard, de la société. Dans le contraste des expériences de plaisir avec l'inhibition de la satisfaction des désirs, de l'expectative et des impulsions, dans la somme des contentements et des inhibitions expérimentées, alors même que cela a été l'effet de coercitions (éducation), prévalent toujours les sensations hédonistiques, sur le tronc desquelles germent, par greffe sensorielle et par formation mentale associative, les sensations grégaires dans les natures normalement conformées. Le contraste et le conflit sont dans les natures inférieures, ou bien ils dérivent, soit de méthodes violentes de coercition, inaptes à amener l'hédonisme naissant à s'adapter à la dure réalité, soit de la misère qui prive le milieu de tout sourire. Dans les conditions normales de la civilisation moderne, on voit apparaître la progressive adaptation au milieu social. Dès l'enfance, on sent le flux social de courants intégrateurs, tandis qu'au reflux d'actions constructrices de la naissante personnalité reparaît comme un inconscient hommage à la conscience sociale. La plus grande joie de l'existence a sa source dans les rapports sociaux, quelle que soit leur nature, spécialement quand l'homme est adapté à son milieu, et plus encore quand son action est bienfaisante. Il n'y a que les natures flasques et malades qui s'adaptent avec difficulté et qui sentent péniblement le flux des sentiments humains, parce qu'ils sont incapables d'une assimilation hédonistique des ondes sociales et d'une réaction niveleuse du propre *moi* dans l'harmonie ambiante.

Dans le développement de la psychogenèse humaine disparaît ce que, par euphémisme, on peut appeler l'*instinct* social. Et ce n'est point par suppression du contenu phylogénétique, mais par une lente transformation, dans la structure de la personnalité, de tous les éléments substantiels et formels de la vie antécédente, et par une assimilation des ondes du milieu social actuel. Les impulsions et les poussées innées, qui font que, pour quelques-uns, l'homme apparaît comme un être instinctif, ne sont que les ré-

flexes compliqués des stimulus infinis provenant du milieu et assimilés à la conscience.

Waxweiler (1), après avoir rappelé que la question des *instincts* est désormais soumise aux méthodes expérimentales de laboratoire, ajoute qu'on entrevoit le moment où la parole elle-même disparaîtra de la terminologie scientifique.

La liberté ne veut pas être considérée comme une qualité invariable appartenant à l'individu, mais comme un compromis social à travers la conscience de chaque individu. Je ne saurais, non plus, m'associer à la pensée de James, touchant la ressemblance qu'il veut voir entre la conscience et un réflecteur, parce que le réflexe, dans le sens biologique social, est une transformation d'éléments réceptifs, c'est une fusion de ceux-ci avec les éléments expérimentaux de la propre existence et de l'existence grégaire du groupe social, laquelle se résout dans la conduite. Le mécanisme se complique avec la graduelle dignité du réflexe et avec le *substratum* héréditaire (familial et ethnique), lequel se traduit par une prédisposition biologique à sentir différemment le milieu ambiant et à réagir dans les formes les plus variées. Le système nerveux n'est pas un réflecteur inerte des agents externes, dans lesquels il offre seulement des conditions mécaniques de la réaction, comme le pense aussi Orbélé (2), mais il est comme un grand laboratoire de chimie, dans lequel toute nouvelle substance est essayée au moyen de nouveaux réactifs et transformée des plus différentes manières.

Le langage concourt à un plus rapide développement de la socialité. A l'expérience sensorielle individuelle s'ajoute graduellement celle des émotions et des sensations des autres hommes, traduites en symboles phono-articulés, qui donnent une plus parfaite connaissance des états d'âme de chaque composant d'un groupe social. On participe aux émotions du milieu en raison de la plus grande intensité des ondes interhumaines données par le nombre plus grand de voies et de moyens de communication avec les états d'âme de ceux au milieu desquels on vit. Les éléments intellectivo-émotifs du milieu constituent un plus riche matériel de construction de la mentalité de l'homme. Celle-ci, qui est une activité variable de contenu, de méthode, d'intensité et de résul-

(1) *Sur la modification des instincts sociaux*. Société d'anthropologie de Bruxelles, 1907.

(2) ORBÉLÉ, *Réflexes conditionnels, etc.* (Arch. des Sc. biologiques, vol. VII, 1907).

tats n'a rien de commun avec l'instinct. Au concept de Baldwin (1), il semble qu'on puisse opposer cet autre, que, d'inné, il n'y a que la prédisposition biologique à réagir favorablement dans un milieu hédonigène. Mais, puisque la réaction est variable, la variabilité réactive, alors même qu'elle partirait d'impulsions internes, n'est pas un caractère de l'instinct. C'est surtout le milieu, avec ses nombreux et divers courants de sentiments humains, avec toutes ses forces coactives, avec ses habitudes, avec son travail, avec ses joies, avec ses douleurs, qui alimente le sentiment et les habitudes sociales, grâce aux mécanismes les plus disparates: la sujétion et la dépendance, la constriction, l'imitation, la suggestion, la foi et la sympathie, laquelle est, par elle-même, un fait psychologique déjà très complexe, qui détermine différentes formes d'adaptation.

Boccardo (2) pensait que les biens étaient la substance inter-cellulaire du corps social. Quelques-unes de ces forces agissent plus sur l'enfance et sur les faibles, comme la sujétion et la constriction, tandis que l'imitation, la suggestion, la sympathie, l'intérêt, même sous forme de biens, sont les grandes forces qui agissent sur les attitudes de la communauté humaine et sur ses groupes divers et variés.

Certainement le facteur économique possède un grand pouvoir de cohésion des composants sociaux.

Chez les mammifères les plus évolués, comme les singes, nous pouvons surprendre un plan très rudimentaire de toutes ces forces, qui agissent sur leur socialité, à base hédonistique: ainsi la protection de la part du plus fort, la sujétion de la part des plus faibles; la sûreté plus grande qui émane du nombre et la désespérance de la solitude dans des milieux nouveaux, d'où le confort de la voix des compagnons lointains, la sympathie toute à base des émotions fondamentales qui, conjointement à un certain patrimoine de représentations mnémoniques à contenu principalement protecteur, alimentaire et sexuel et à un degré significatif de pénétration perceptive, déterminent une attitude qui, bien qu'obéissant encore, en masse, aux lois de détachement et de rapprochement vital, révèle un degré de conscience. Dans la variété des adaptations, qui donne la mesure et les éléments d'évaluation des effets produits par les ablations frontales. Dans tout cela nous ne trouvons pas, dans les manifestations vitales et dans celles de réaction, un invariable programme, ni des règles fixes

(1) BALDWIN, *Development mental in the child and in the race*, New-York, 1906.

(2) *Raccolta delle più pregiate opere moderne di Economia politica*, vol. VII, 1881.

d'instinct, mais des variations momentanées corrélatives d'une plus large perception du milieu et de plus complexes manières de s'y adapter.

Le merveilleux développement mental social de l'homme dans ces derniers milliers d'années, comparativement à la lente et pénible évolution de la période paléolithique et néolithique, est dû, disais-je, au langage parlé, et, plus tard, à l'écriture. Le langage est l'océan où toutes les consciences se plongent, où elles laissent les derniers résidus des préformations instinctives, s'élevant à la conscience humaine dans les infinies variétés que présentent les individus et les groupes. La mentalité prélogique mentionnée par Levy Bruhle (1) correspond probablement au développement initial du langage, puisque le processus logique d'un long raisonnement n'est possible que grâce au langage.

L'écriture, d'autre part, accumule un énorme matériel de pensée et d'expérience humaines dans les archives de l'intellect universel, où l'on puise continuellement les règles pour les nouvelles sensations sociales qui répondent mieux aux nouvelles attitudes de la vie en commun, sous la poussée des continuels et pressantes exigences de la conscience hédonistique individuelle et sociale. De là cette merveilleuse activité humaine dans le champ économique, chaque jour plus puissamment appuyée par la vérité scientifique, autour de laquelle s'exerce l'intellect, dans le but de former et de diriger l'activité humaine, laquelle apparaît toujours plus disciplinée, grâce aux sanctions sociales.

Si l'on ne peut s'accorder dans le concept de l'existence d'un instinct social, c'est parce que les attitudes de chaque homme, dans son milieu, varient sous l'influence d'une quantité extraordinairement grande de stimulus et de circonstances; elles varient par suite de l'incalculable variété des perceptions dans le milieu où elles se sont développées et à cause de l'expérience individuelle et collective; elles varient, en outre, suivant le différent pouvoir réceptif de chaque homme pour les stimulus, c'est-à-dire avec le degré d'excitabilité. Cependant il y a quelque chose de stable qui n'est pas l'instinct, lequel est caractérisé par un mode fixe de réagir: c'est la prédisposition à sentir l'influx social, lequel, à son tour, détermine la conduite.

Sur un point on peut être d'accord avec Baldwin: c'est quand

(1) *Sur la fonction mentale dans les Sociétés inférieures*, Paris, 1910.

il affirme qu'on hérite des variations physiques de la plasticité cérébrale, qui, de son côté, se conforme à l'expérience du milieu.

Il n'importe pas de savoir si les agrégats humains qui constituent des groupes sociaux sont considérés comme des organismes régis par les lois de la vie des individus (lois biologiques), ainsi que le soutiennent les organicistes (Spencer, Worms, Schaffle, Novikow, et d'autres), ou s'ils sont réglés par les intuitions et le déterminisme économique, comme le soutiennent Marx, Loria, De Molinari et d'autres. Dans un cas comme dans l'autre, la règle suprême est l'inconsciente loi d'adaptation et de sélection naturelle, avec le concours du mouvement évolutif accéléré des activités psychiques, à cause des modifications déterminées par la collectivité. Auguste Comte, s'inspirant de la pensée de Saint Simon, croyait à l'existence d'une loi unique, suivant laquelle se sont développées les sociétés humaines. Ce concept fut admis par Spencer, qui le développa, arrivant à la conclusion que les sociétés humaines sont des formes particulières d'existences soumises aux lois mêmes qui président à l'évolution.

Ce mouvement évolutif de l'esprit correspond à la somme des stimulus, en tant que toute acquisition ou toute variation de plus fructueuse adaptation de chaque individu devient le patrimoine du groupe et correspond, d'autre part, à la division du travail, d'où dérive la différenciation mentale opérative. Véritablement, pour Tarde (1), tous les faits sociaux seraient dus à des inventions individuelles propagées par imitation. L'invention est, pour lui, l'accident suprême réfractaire à toute prévision, d'où dérive le caractère constant de tout fait social, le bien-être imitatif.

L'organisation économique est l'effet d'une situation biologique et elle peut inciter à des efforts économiques évolutifs, qui dérivent d'une quantité de facteurs psychiques individuels et collectifs, parmi lesquels, principalement: la différence du pouvoir évolutif des divers individus d'un groupe dans le même milieu; les variations secondaires du milieu et la différenciation du travail, d'où naissent les variations biologiques et psychologiques (diverse manière de percevoir et de sentir: quantité et utilisation de patrimoine mental et aptitude à agir).

S'il est vrai que les variations fonctionnelles correspondent à des modifications dans la structure, et que la morphogénie correspond à la psychogénie, nous nous rendrons compte de la co-existence, dans un groupe social, de caractères généraux, et de

(1) *Les lois sociales*, 1898.

différences individuelles. Les premiers se résument dans les coutumes et dans les croyances. Les secondes dérivent d'un grand nombre de facteurs, parmi lesquels : la complexe et diverse structure mentale des individus et des parents ; leurs émotions prédominantes ; la morphogénie, qui, recevant l'impulsion des états psychiques, change ; les nombreuses circonstances dans lesquelles a lieu la fécondation et se développe la gestation ; les intoxications du némasperme et de l'ovule (produit de la civilisation) ; les croisements, les variétés du travail, qui, à leur tour, déterminent de nouvelles variations morphologiques, de nouveaux développements fonctionnels et ouvrent de nouveaux champs d'idées et d'aspirations.

Le fait social est très complexe, et presque toutes les doctrines contiennent une part de vrai. L'organisation de la famille, les religions, les croyances, l'organisation du travail, dont la différenciation crée de nouveaux liens sociaux, de manière que les organismes ouvriers, aujourd'hui, ne présentent plus les formes élémentaires simples de l'existence sociale, comme écrivait Le Play (1), mais des organismes complexes dont les groupes sont liés par la perfection du produit et par des intérêts économiques, sanitaires etc.

Mais, outre tout cela, il y a le sentiment social, qui est amour et haine, foi et défiance, coopération et individualisme, sécurité et peur, aide et embûche, exaltation et suppression, victoire et défaite, orgueil et humilité, en somme le plaisir et la douleur, physiques et moraux, dans toutes leurs variétés, dans toute leur gamme, résumée dans la loi fondamentale du contraste ; c'est de là que jaillit la vie avec la victoire de l'hédonisme sur le négativisme, un produit du collectivisme, dans l'entente sociale, avec la confiance, la coopération, la protection, et en même temps, avec la conscience, de la part du collectivisme, de sa propre force et de sa propre contribution à la vie du milieu. Le sentiment de la coopération explique l'hétérogénéité coordonnée à l'identité du groupe social. Il résulte d'un grand nombre de sentiments et d'idées (les éléments intellectuels du sentiment social) — plus de celles-ci que de ceux-là — qui, dans l'ensemble, représentent une fonction complexe, laquelle, sous l'impulsion des victoires hédonistiques auxquelles la vie aspire irrésistiblement, a déterminé, elle aussi, le grossissement du cerveau et la différenciation de ses parties.

Langage et socialité progressent du même pas. Les émotions contiennent toutes un élément expressif, lequel se transforme gra-

(1) *Les ouvriers européens*, 2^e édit., 1855.

duellement, passant de la palpitation, du tremblement et de la pâleur de la peur, au cri, à la voix, au regard, à la caresse, aux premiers balbutiements, à la parole, dans les émotions plus évoluées. C'est une progressive transmutation que nous surprenons dans toutes les phases d'évolutions dans la croissance du petit enfant et dans l'échelle des mammifères supérieurs. Aux primitives émotions de douleur et de plaisir, avec lesquelles sont en étroite connexion les changements organiques, suivant la doctrine de Lange, déjà rappelée, acceptée par James, succèdent les douleurs et les plaisirs complexes dans les rapports interhumains, qui trouvent leur voie et leurs champs expressifs dans la parole et dans la conduite. Le patriotisme, l'esprit de sacrifice, l'offrande de la propre vie en holocauste sur l'autel de la patrie, l'amour et la religion dans la plus pure expression de l'art, de la parole et des sacrifices ne représentent rien autre que la sublimation des primitives émotions; la parole et l'action remplacent en grande partie la crainte, et l'ischémie de la peur et de la douleur, la palpitation et l'hyperhémie du plaisir et de la joie.

Avec le développement des communications, des rapports, toutes les sociétés qui ont atteint leur plus grand développement tendent à se ressembler; la législation, le droit, la prévoyance, les institutions scolastiques, la production de la terre et des fabriques se ressemblent toujours davantage; la politique démocratique s'étend et gagne chaque jour plus de terrain, et le sentiment de solidarité humaine s'insinue et prend place dans la conscience des peuples, bien qu'il soit encore trop faible pour s'opposer efficacement aux antiques tendances et à la folle exaltation des idées de conquête et de domination de certaines races sur d'autres.

Les différences entre les groupes sociaux, dépendant du milieu physique, d'un noyau originaire de chaque race, de l'expérience sociale, de l'organisation, de la différenciation du travail et de l'ordre politique, deviennent moins sensibles. A mesure que la civilisation progresse à pas rapides dans les sciences, lesquelles découvrent chaque jour davantage les forces de la nature et les mettent au service de la vie individuelle et collective avec une merveilleuse rapidité, le mysticisme pâlit, et il traversera une période d'indifférence — qui sera longue — en corrélation avec les habitudes spirituelles et avec les croyances populaires; la liberté humaine, individuelle et collective, s'affirme plus forte et plus vibrante dans la libre concurrence à la fortune, par le travail, de la part de tous les peuples civilisés. Aux croisades pour la religion chrétienne, qui représentent aussi une grande étape de la

civilisation, succèdent maintenant les croisades pour la santé publique et contre la prépotence et l'avidité conquérante de toute race, quelle qu'elle soit, qui, au nom du libre développement de son activité, de la vie des peuples et du respect à leur patrimoine de terres, de laboriosité, d'idéalité, de législation, cache l'embûche d'une voracité dominatrice. Les contacts et les échanges portent à l'uniformité de vie et de coutumes et à une entente plus intime, qui se résout dans le sentiment de la solidarité humaine.

Ce sentiment de l'humanité et de la solidarité, en même temps qu'il élève toujours davantage la conscience au moyen de nouveaux éléments constitutifs, conduit à l'observance de la loi fondamentale de l'hédonisme, qui assure de nouvelles sources de plaisirs et de forces dans la lutte pour la vie et une large et plus énergique protection de la vie individuelle et collective.

L'évolution du sentiment humanitaire a supprimé, à travers des luttes longues et sanglantes, la tyrannie des castes, des rois, des religions; l'humanité chemine vers l'équilibre qui sera donné par l'égalité dans le libre exercice des énergies individuelles pour le travail et pour l'adaptation, sauf, cela se comprend, les différences de force intellectuelle et physique, qui sont des prérogatives individuelles inéluctables, avec leurs légitimes conséquences sur les conditions économiques, lesquelles représentent, pour l'individu et pour la collectivité, un corollaire fatal, irréductible des différences humaines. Et de là prend origine la nouvelle religion pour la culture et pour la santé de la communauté.

Le processus évolutif de la société consiste à accorder à tous les individus d'un groupe social la plus entière liberté de développement et d'utilisation de leurs propres énergies, sous l'égide de lois morales et juridiques parfaitement égales pour tous les individus du groupe, et avec la protection du travail, quel qu'il puisse être, de la part du groupe. La liberté, qui est discipline, et la protection donnent la mesure de la solidarité, et celle-ci fournit des éléments pour ce fort sentiment social et humanitaire qui est en voie d'évolution, mais qui, dès maintenant, cependant est assez fort pour constituer un élément de la personnalité évoluée. Cet élément est essentiellement constitué par l'expérience individuelle dans le milieu et par l'expérience historique du groupe (ontogénie et phylogénie sociales).

Le processus évolutif n'est pas égal et progressif pour chaque peuple. Il est interrompu souvent par des temps d'arrêt, par des révolutions, des régressions. La liberté, avec la coopération et la discipline morale, est un des astres qui éclairent la marche triom-

phale de l'humanité. La liberté peut être entravée ou insuffisante; le travail peut être forcé ou imparfaitement protégé; pour les raisons les plus disparates, climatiques, historiques (institutions politiques, religion, éducation populaire, etc.), il peut y avoir une trop grande distance entre les éléments plus évolués et ceux qui le sont moins chez un peuple auquel n'ont point été accordées des conditions favorables d'existence et de lutte, et il peut en résulter un double phénomène: ou bien le peuple ne sent pas le flux, l'indistincte propagation du progrès d'autres peuples, et subit le pouvoir des classes riches et cultivées, et, dans ce cas, la masse populaire, sourde et daltonique, imprime le caractère d'infériorité à tout le groupe social; ou bien le peuple sent le flux des temps nouveaux qui lui parvient des lointaines régions et jette dans son sein la semence féconde, et, alors, c'est la révolution qui éclate et qui tend à niveler les inégalités trop criantes, avec tous les excès et parfois avec des phénomènes subversifs, qui démontrent le silence du sentiment humanitaire, encore trop récent, dans le processus évolutif de l'esprit humain, pour pouvoir résister aux impulsions réactives des foules ardemment désireuses de voir reconnaître leurs droits. On peut ne pas être complètement d'accord pour affirmer que la hiérarchie des classes inférieures d'un peuple, relativement aux classes supérieures, correspond à celle des peuples sauvages et primitifs relativement aux peuples civilisés. Je dis: *complètement*, parce que, lorsqu'un peuple fournit une hiérarchie supérieure, ce seul fait est la preuve qu'il possède la potentialité d'une rapide évolution; il suffira, pour cela, qu'il soit mis en conditions favorables de développement (éducation et protection du travail). C'est là une tâche impérieuse qui incombe à la hiérarchie supérieure, tâche souvent incomprise par nos gouvernants. Si, par une déviation et une déformation du sentiment civil, la hiérarchie supérieure ne comprend pas son devoir social et politique et comprime la hiérarchie inférieure, on a le phénomène de la révolution, qui n'est, au fond, que l'impulsion réactive de la conscience populaire, laquelle aspire, fût-ce même inconsciemment, à la justice et à des conditions d'existence plus favorables, qui l'affranchissent de la tyrannie autocratique ou de la tyrannie de caste et de la sotte et présomptueuse ignorance des dirigeants de la chose publique. Il n'en est pas ainsi des peuples sauvages et primitifs, qui ne ressentent pas cet influx; le sentiment de socialité, dans ce cas, est rudimentaire, et il est limité à un petit nombre de personnes.

Dans ces cas, la société est maintenue par des traditions qui

fixent certaines coutumes et certaines croyances transmises comme un héritage social, et auxquelles ne s'oppose aucun élément étranger de civilisation avancée. Les nouveaux éléments, qui sont en contraste avec les anciennes habitudes auxquelles ils se substituent graduellement, sont le résultat d'un fort pouvoir perceptif du milieu physique, et par conséquent de nouvelles acquisitions et d'un déterminisme renouvelé. L'expérience ancienne fait place à l'expérience des nouvelles adaptations, plus en harmonie avec le développement des personnalités individuelles et collectives et plus riches de promesses de victoire dans la lutte pour la vie.

Mais, dans tous les cas, le phénomène fondamental c'est l'entente entre les composants du groupe social, c'est la consonance des manifestations et des vicissitudes de la vie de tous dans l'âme de chacun, c'est la douleur de l'un se répercutant dans l'âme de tous, c'est le danger planant sur l'un qui est ressenti comme une menace pour tous, c'est le sentiment et l'imagination qui transportent le groupe dans la même position atténuée où se trouve un composant du groupe, c'est une participation aux vicissitudes individuelles ou communes de toutes les consciences, comme dans une chambre de résonance à base de protection et de coopération dans les aspirations et dans la défense, ce qui est l'hédonisme.

On comprend facilement que tous les composants du groupe ne perçoivent pas également et ne ressentent pas au même degré les impulsions vers une situation nouvelle. La conscience sociale véritablement évoluée est le privilège du petit nombre (Novicon), mais deux facteurs interviennent qui l'universalisent : la suggestion et l'imitation. Ainsi le progrès sera lent, dans l'évolution, ou par à-coups, dans la révolution. Comme les variations sont utiles, la nouvelle expérience se substitue à l'ancienne, et les liens sociaux se resserrent davantage, parce que les bienfaits obtenus des inventions de quelques-uns et de la coopération d'un grand nombre tournent au profit de la communauté, parfois même de l'humanité tout entière (Baldwin, Romanes, Tarde, Sergi, M. Nordau, E. Meyer, Lindner).

Dans ces conditions, un sentiment se développe, qui, comme je l'ai dit, est en voie d'évolution et a sa racine dans les communautés pré-humaines et sauvages ; il évolue sous l'influence de quelques religions, reçoit du christianisme une impulsion évolutive extraordinaire et se transforme sous nos yeux sous la poussée hédonistique du travail et de la coopération.

Tout porte à croire que ce sentiment se dessine en correspon-

dance du développement du lobe frontal, grâce à l'assimilation des nombreux éléments intellectuels. Ce sont des synthèses intellectives fondues avec des émotions à haut potentiel.

Sciamaña a dit que les lobes frontaux sont les organes centraux des émotions, pour ce motif aussi que l'excitation électrique modifie le rythme, la fréquence ou la pression du sang dans les artères, la respiration etc., qui sont des composants organiques des émotions. Eh bien! rien de plus contraire à ce qui résulte des expériences sur les singes et des mutilations étendues dans les lobes frontaux des hommes. Le phénomène constant que présentent tous les singes mutilés, et même les chiens, c'est le prototype des émotions: la peur.

La socialité a été constamment supprimée par les mutilations frontales. L'apparence d'amitié et d'amour, qui, chez le chien, apparaît sous une forme, et, chez le singe, sous une autre, n'est que le germe qui devient un arbre robuste chez l'homme civilisé moderne. Il en est de même aussi chez l'homme qui a subi de graves lésions dans les deux lobes frontaux, ou lorsque ces organes n'ont pas accompli leur évolution (chez les imbéciles et chez les idiots). L'amour et l'amitié, qui sont des sentiments fondamentaux de la socialité à base de protection réciproque, de coopération, etc., ne sont pas des émotions qui émanent directement des modifications organiques, et qui doivent nécessairement accompagner les changements qui constituent l'élément organique des émotions primitives; mais ce sont les sentiments, qui, tout en prenant leur origine de ces primitives émotions, se sont élevés dans la sphère pure de l'esprit dont ils font désormais partie: la lumière et la chaleur de la conscience supérieure.

Nous savons que, sur l'aire frontale, il existe des points dont l'excitation provoque des mouvements des yeux, de l'iris, et de l'oreille. Ces points d'excitation sont un duplicata de ceux qui ont été découverts dans les aires sensorielles respectives (1). Or s'il était également vrai que l'excitation de l'écorce du lobe pré-frontal provoque des changements dans la respiration et dans la circulation, ce serait une justification de l'hypothèse d'après laquelle ces réactions émotives seraient un duplicata frontal de celles qui ont été expérimentalement démontrées sur la zone rolandique (circonvolution sigmoïde) des chiens. Ce centre frontal

(1) L. BIANCHI, *Sur la signification de l'aire corticale du lobe frontal dont l'excitation produit une dilatation de la pupille* (*Annali di Neurologia*, 1916 et *Arch. ital. de Biol.*, t. LXVI, p. 307, 1917).

fournirait le contenu de la cénesthésie, dans un champ supérieur des émotions, tels que sont les sentiments les plus élevés, comme le sentiment social, avec tout le cortège de synthèses intellectives incorporé aux émotions, de renoncements, d'inhibitions, d'obligations sociales, de protection, de bienfaits plus grands etc., dont les profondes racines absorbent des sucres vitaux de la cénesthésie.

La suppression de l'intérêt, de la curiosité, d'où l'isolement d'avec la collectivité, la disparition de la socialité, en un mot, et, conséquemment, l'indifférence envers le milieu social, la disparition de toutes les manifestations de l'amitié, de l'affectuosité et de toute la floraison sentimentale qui forme le cortège de l'instinct sexuel, voilà ce qui vient à manquer après l'ablation des lobes frontaux, et non les émotions premières, non les appétits, non les instincts, qui subsistent.

Cette situation expérimentale trouve une analogie dans la psychopathologie humaine.

S'il est vrai que l'imbécillité et l'idiotisme trouvent leur raison d'être dans l'absence d'évolution des lobes frontaux, et spécialement des couches pyramidales, plus que de toute autre partie du cerveau, nous pouvons établir un parallélisme parfait entre la mentalité du singe frontalement mutilé, dans son milieu, et celui de l'idiot, dans le milieu humain. La timidité, l'insociabilité, l'égoïsme, l'absence du sentiment d'amitié, l'oisiveté, la paresse, les tics, la brutalité de l'instinct sexuel (quand il existe) sont, chez l'homme, les caractères les plus saillants de l'idiotisme, au point de vue de la sentimentalité.

ROMEO FUSARI

Le nom et les œuvres de ROMEO FUSARI, mort à Turin le 29 mars dernier, sont trop connus des Anatomistes et des lecteurs des *Archives italiennes de Biologie* pour qu'il soit nécessaire d'en parler longuement. Ce que, peut-être, beaucoup ignorent, c'est que sa vie est un bel exemple de ce que peut le travail constant et tenace quand il s'associe à une intelligence profonde et active.

Il naquit à Castiglione d'Adda le 1^{er} mars 1857. Les conditions économiques, plutôt difficiles, dans lesquelles se trouvait son père, Albert, simple maître élémentaire, ne lui permirent pas de poursuivre ses études régulières au delà de la licence gymnasiale, obtenue à Lodi en 1873; c'est pourquoi ROMEO, alors âgé de 16 ans, dans l'obligation où il se trouva de choisir une occupation qui lui donnât le moyen de vivre, entra en qualité de commis dans une pharmacie. De 1873 à 1878, dans les intervalles de temps que lui laissait le scrupuleux accomplissement des devoirs, souvent bien humbles, que lui imposait sa modeste position, il trouva moyen de se préparer, à lui seul, pour les examens de la 2^e à la 3^e année de lycée; et, ainsi, il put s'inscrire à l'Ecole de pharmacie de l'Université de Pavie. Ce fut dans cette ville, où il avait pris un emploi dans la pharmacie Campagnoli, que Camille Golgi le rencontra, et celui-ci ayant observé, chez le modeste et laborieux jeune homme, des qualités remarquables d'intelligence et de volonté qui lui donnaient le droit d'aspirer à de plus hautes destinées, il lui conseilla de reprendre, toujours à lui seul, au milieu des travaux de la pharmacie, ses études préparatoires à la licence lycéale. L'ayant obtenue en 1881, il put être inscrit à la 3^e année de médecine. Cette même année, 1881, après examen, une place gratuite lui était accordée au Collège Ghisleri de Pavie, et dès lors il échap-

paît, du moins pendant les mois d'école, à la préoccupation constante du lendemain, qui lui rendait l'existence si dure dans sa jeunesse. Durant les vacances, il reprenait, à Pavie et à Milan, ses occupations d'aide de pharmacie.

Reçu comme élève interne dans le Laboratoire d'Histologie de Golgi, il y était nommé assistant en 1884, et, l'année suivante, il recevait son diplôme de Docteur en médecine. Au bout d'un an, ayant obtenu, au concours, un poste de perfectionnement à l'intérieur, il se rendait à Messine, pour y étudier l'anatomie comparée et l'embryologie, sous la direction de Nicolas Kleinenberg, et, là, le Prof. Zincone lui offrait la place de Prosecteur dans l'Institut d'Anatomie humaine, où il resta jusqu'en 1890. Déjà, dès cette année, sa production scientifique était telle qu'il pouvait obtenir l'éligibilité à professeur ordinaire dans les concours pour les chaires d'Anatomie humaine des Universités de Gênes et de Cagliari. Ce fut grâce à ce titre qu'il put occuper, d'abord la Chaire d'Anatomie à Ferrare (1890-1895), puis celle d'Anatomie microscopique à Bologne (1895-1896). A la suite d'un autre concours, il passa de nouveau à l'Anatomie humaine à Modène (1897), et il serait retourné encore, après concours, à Bologne, pour y occuper la Chaire de Calori, si la Faculté de Turin ne l'avait appelé dans son sein par un vote unanime, en 1898.

Et c'est ainsi que l'obscur commis pharmacien de 1873 eut l'honneur de monter sur la Chaire de Carlo Giacomini. Mais il ne faudrait pas croire que cette brillante carrière ait été parcourue sans obstacles: il y en eut, au contraire, et de douloureux, qui auraient pu briser une trempe moins énergique que la sienne. Dans des moments difficiles comme ceux que traversa Fusari, et dans lesquels, en même temps que la valeur scientifique du Professeur, fut mise à l'épreuve toute la force morale de l'homme, il se montra fort et bon, toujours confiant dans un sentiment de haute idéalité de justice, qu'aucune considération d'opportunité ne parvint à ébranler. Sa valeur morale se montra à la hauteur de sa valeur scientifique et il ne tarda pas à s'attirer l'affection et la considération générale, tant de la part de ses Collègues que de la part de ses élèves, et les honneurs affluèrent vers lui, qui, par nature, était plutôt enclin à les fuir. Il fut Recteur de l'Université dans les heures les plus difficiles: au moment où la guerre éclata, c'est à lui, partisan convaincu de notre intervention, que furent confiées la Présidence de la Section Turinoise de l'Union générale des enseignants et la Vice-Présidence du Comité Turinois de préparation. Il était Membre correspondant de la *R. Accad.*

dei Lincei et de l'*Istituto Lombardo di Sc. e Lettere*; Membre ordinaire de la *R. Accad. di Medicina* et de la *R. Accad. delle Scienze di Torino*, etc. Les suprêmes honneurs qui lui furent rendus à Turin par les Autorités universitaires et civiles, par ses Collègues et par ses nombreux amis, attestent la haute estime dans laquelle il était tenu et le deuil profond causé par sa perte.

Ce n'est pas le cas, dans cette brève notice nécrologique, d'entreprendre un examen détaillé de la production scientifique de FUSARI, laquelle s'étend, sans interruption, du jour de son entrée dans le Laboratoire de Golgi jusqu'à ces dernières années, dans toutes les branches de l'Anatomie: et c'est une production, abondante comme nombre de publications, précieuse comme contribution de faits anatomiques nouveaux mis en lumière, production toujours marquée au coin d'une scrupuleuse précision de méthode, admirable par son exactitude scientifique et par la grande sobriété de ses conclusions générales.

Les premières affirmations de l'activité de FUSARI, comme observateur scientifique, se rencontrent dans le champ de l'anatomie microscopique du système nerveux central; et cette difficile question a souvent rappelé, à diverses reprises, même plus tard, son attention, soit au point de vue des rapports réciproques des éléments nerveux entre eux, soit pour ce qui concerne le cours des voies nerveuses. Il fut le premier qui appliqua avec succès la réaction noire de Golgi à l'étude du système nerveux périphérique, et le travail de 1889, dans lequel, avec Panasci, il met en évidence le mode de se comporter des nerfs et de leurs ultimes ramifications dans la muqueuse et dans les glandes séreuses de la langue, marque le point de départ des innombrables recherches, exécutées ensuite chez nous et à l'étranger, qui nous ont amenés à nos connaissances actuelles sur la terminaison des nerfs dans les épithéliums et dans les divers organes en général.

Dans ses études sur le système nerveux périphérique de l'*Amphioxus* et de l'*Ammocoetes*, nombreuses et importantes sont les nouvelles données qu'il a pu établir. Dans le champ de l'embryologie, il apporta une notable contribution à l'étude de la segmentation chez les Téléostéens; il démontra la double dérivation des capsules surrénales et mit en lumière le curieux mécanisme au moyen duquel, dans la vie fœtale, s'accomplit une spéciale rénovation de la muqueuse du canal digestif, de l'estomac au rectum.

Comme histologiste, il mérite une mention particulière pour ses observations sur les plaquettes du sang, sur la fine structure

des fibres musculaires, striées et lisses, dans le cartilage hyalin, sur la forme et sur les rapports des cellules du conjonctif interstitiel, etc., etc.

Partout où il put avoir à sa disposition des collections ostéologiques non complètement utilisées — à Messine et à Ferrare — il accomplit un grand nombre d'observations sur des variétés osseuses, dont quelques-unes très rares.

C'était un technicien de première force, qui soignait les moindres particularités dans la préparation des pièces, et qui savait mettre à profit tous les moyens utiles pour leur observation et leur interprétation: dans le dessin au microscope, dans la micro- et stéréo-photographie, il avait acquis une extrême habileté; et ses observations sur la forme des villosités intestinales démontrent l'importance que peut avoir la stéréographie comme moyen de démonstration de faits anatomiques.

A la jeunesse des écoles, il laisse d'admirables témoignages de sa vaste doctrine et de sa haute expérience comme enseignant, dans ses nombreuses publications didactiques, parmi lesquelles on doit citer, en première ligne, son *Trattato di istologia e di tecnica istologica*, dans lequel il eut soin de mettre en relief la remarquable contribution fournie par les auteurs italiens, trop souvent négligés ou oubliés dans les traités des auteurs étrangers.

Depuis plus de vingt-cinq ans, il collaborait aux *Archives italiennes de Biologie*, soit par des mémoires originaux, soit par de lucides revues annuelles d'Anatomie, et, à ce titre encore, il mérite bien qu'on lui adresse ici un hommage de profonde gratitude et de douloureux regret.

L'homme eut une âme noble et droite, sans aucun détour. Les luttes de sa jeunesse, faite de sacrifices et d'abnégation, avaient donné à sa vie un caractère de rigoureuse austérité. On a pu le juger trop rigide, le trouver peu expansif; mais, s'il fut rigoureux, ce fut avant tout envers lui-même, et ceux qui ont eu la bonne fortune d'entrer dans son intimité savent combien était profond le culte de l'amitié chez cet homme, qui était, en outre, un rare exemple de franchise et de loyauté.

Alors que, l'été dernier, il était déjà en proie à une longue inquiétude, par suite de l'ignorance où il était relativement au sort de son fils, prisonnier de guerre, quand il se sut atteint de l'inexorable maladie qui le vouait à une fin douloureuse et prochaine, son courage ne faiblit point, et ce fut avec une admirable sérénité qu'il continua à s'occuper, jusqu'à ce qu'il fût à bout de

forces, des travaux du Laboratoire: c'est là qu'il puisa l'énergie nécessaire pour supporter les tourments que lui causait sa maladie et pour attendre le retour de son fils, qu'il voulait revoir, une fois encore, avant de disparaître.

La mort respecta le suprême désir du père; il put embrasser son fils avant de mourir, et le dernier baiser échangé fut pour eux, à la fois, un déchirement et une consolation.

L. SALA.

Publications scientifiques du Prof. Romeo Fusari.

MÉMOIRES ORIGINAUX

- 1883 — Sull'origine delle fibre nervose nello stato molecolare delle circonvoluzioni cerebellari dell'uomo (*Atti della R. Accad. d. Sc. di Torino*, vol. XIX, 1883).
- 1885 — Contributo allo studio delle piastrine del sangue nello stato normale e patologico. Nota preventiva (*Giorn. R. Accad. di Med. di Torino*, fasc. 5-7 giugno e luglio 1885).
- „ — Di nuovo sulla nevrite multipla primitiva (en collaboration avec le Dr Grocco) (*Annali univ. di Med.*, vol. 273, 1885).
- 1886 — Ricerca sulla fine anatomia dell'encefalo dei teleostei. Nota preventiva (*Bollett. scientif.*, n. 2, giugno 1886).
- „ — Una terza contribuzione allo studio clinico ed anatomo-patologico della nevrite multipla primitiva (en collaboration avec le Professeur Grocco) (*Rivista clinica*, settembre 1886).
- „ — Contributo allo studio delle piastrine del sangue allo stato normale e patologico (*Arch. per le Sc. Med.*, vol. X, 1886).
- 1887 — La digestione intracellulare negli organismi e la importanza di essa nella patologia (*Gazz. degli Ospedali*, n. 39-40-41, 1887).
- „ — La segmentazione nelle uova dei teleostei (*Bollett. ed Atti del XII Congr. medico*, Pavia, 1887).
- „ — Intorno alla fine anatomia dell'encefalo dei teleostei (*Mem. della R. Accad. dei Lincei*, anno 284, 1887).

- 1888 — Contributo allo studio del sistema nervoso periferico dell'*Amphioxus lanceolatus*. Nota riassuntiva (*Riforma medica*, anno IV, 1888; *Arch. ital. de Biol.*, t. XI, p. 237, 1889).
- 1889 — Contributo allo studio della mucosa della lingua dei mammiferi (*Sicilia medica*, anno I, fasc. 3, 1889).
- „ — Di alcune anomalie riscontrate in un arto superiore deforme (*Internation. Monatsch. f. Anat.*, Bd. VI, 1889).
- „ — Beitrag zum Studium des periferischen Nervensystems vom *Amphioxus lanceolatus* (*Internat. Monatsch.*, Bd. VI, 1889).
- „ — Delle principali varietà presentate dalle ossa del tronco e della testa, esistenti nel Museo Anatomico della R. Università di Messina (*La Sicilia medica*, anno I, fasc. 4°, 1889).
- „ — Sul modo di riprodursi delle piastrine del sangue nei vertebrati ovipari (*La Riforma medica*, agosto 1889).
- 1890 — Sulle terminazioni dei nervi nella mucosa della lingua dei mammiferi. Nota preventiva (en collaboration avec Panasci) (*Rend. della R. Accad. dei Lincei*, vol. VI, 1890 et *Monitore Zoologico Italiano*, anno I, n. 4).
- „ — Osservazioni sulle terminazioni nervose e sullo sviluppo delle capsule surrenali. Nota preventiva (*Rend. della R. Accad. dei Lincei*, vol. VI, 1890).
- „ — Sulle prime fasi di sviluppo dei teleostei. Nota riassuntiva (*Rend. della R. Accad. dei Lincei*, vol. VI, 1890).
- „ — Sulle terminazioni dei nervi nella mucosa e nelle ghiandole sierose della lingua dei mammiferi (en collaboration avec Panasci) (*Atti della R. Accad. delle Sc. di Torino*, vol. XXV, 1890; *Arch. ital. de Biol.*, t. XIV, p. 240, 1891).
- 1891 — Sulle terminazioni delle fibre nervose nelle capsule surrenali dei mammiferi (*Atti della R. Accad. delle Sc. di Torino*, vol. XXVI, 1891; *Arch. ital. de Biol.*, t. XVI, p. 262, 1891).
- „ — Di alcuni fatti teratologici a contributo della morfologia del cranio umano (*Atti della Accad. d. Sc. Med. e Nat. in Ferrara*, 1891).
- „ — Delle principali varietà ed anomalie presentate dalle ossa della testa e del tronco esistenti nel Museo Anatomico di Ferrara (*Atti d. Accad. di Sc. Med. e Nat. in Ferrara*, 1891).
- 1892 — Contribuzione allo studio delle capsule surrenali e del simpatico nel pollo e nei mammiferi. Memoria onorata col Premio Fossati dal R. Istituto Lombardo di Scienze e Lettere (*Arch. per le Scienze Mediche*, vol. XVI, 1892; *Arch. ital. de Biol.* t. XVIII, p. 161, 1892).
- „ — Lo stato attuale delle nostre conoscenze riguardanti la fine anatomia degli organi nervosi centrali. Discorso inaugurale. Ferrara, 1892.
- „ — Sul modo di distribuirsi delle fibre nervose nel parenchima della milza (*Monitore Zoolog. Ital.*, anno III, 1892; *Arch. ital. de Biol.*, t. XIX, p. 288, 1892).

- 1892 — Sulle prime fasi di sviluppo dei teleostei. Memoria onorata col Premio Carpi della R. Accad. dei Lincei nel 1890 (*Mem. della R. Accad. dei Lincei*, VIII, serie 4^a, 1892).
- „ — Delle principali varietà muscolari occorse nel primo biennio di insegnamento anatomico nella Università di Ferrara (*Atti dell'Accad. di Sc. Med. e Nat. in Ferrara*, 1892).
- „ — Caso di mancanza quasi totale del cervelletto (*Mem. della R. Acc. delle Scienze dell'Ist. di Bologna*, serie 5^a, t. II, 1892).
- 1893 — Sopra un caso di gravidanza extrauterina (en collaboration avec le Prof. Grillenzoni) (*Atti dell'Accad. delle Sc. Med. e Natur. in Ferrara*, luglio 1893).
- „ — Terminazioni nervose in diversi epiteli (*Ibid.*, maggio 1893; *Arch. ital. de Biol.*, t. XX, p. 279, 1894).
- „ — Sullo sviluppo delle capsule surrenali. Risposta al Prof. G. Valenti (*Atti dell'Acc. d. Sc. Med. e Nat. in Ferrara*, giugno 1893).
- „ — Sulla impregnazione cromo-argentina delle fibre muscolari striate dei mammiferi. Nota preventiva (*Ibid.*, novembre 1893; *Arch. ital. de Biol.*, t. XXII, p. 89, 1894).
- 1894 — Su alcune particolarità di rapporto delle cellule del tessuto connettivo interstiziale. Nota preventiva (*Ibid.*, gennaio 1894; *Ibid.*, t. XXII, p. xiv, 1894).
- „ — Ancora sulla impregnazione cromo-argentina delle fibre muscolari striate (*Atti dell'Acc. Sc. in Ferrara*, gennaio 1894).
- „ — L'écorce du cervelet, par le Dr Cesare Falcone, Rivista critica (*Arch. ital. de Biol.*, t. XX, 1894).
- „ — Azione dei purganti salini sulla mucosa del tubo digerente (en collaboration avec le Prof. Marfori) (*Atti dell'Accad. delle Sc. Med. e Nat. in Ferrara*, aprile 1894; *Arch. ital. de Biol.*, t. XXIII, p. 256).
- 1894 — Ricerche anatomiche in un caso di anoftalmia (en collaboration avec le Prof. Morpurgo) (*Atti Acc. Ferrara*, marzo 1894).
- „ — Note anatomiche in un mostro dicefalo (*Ibid.*, febbraio 1894).
- „ — Su alcune particolarità di forma e di rapporto delle cellule del tessuto connettivo interstiziale (*Ricerche fatte nel Laboratorio di Anatomia Normale della R. Università di Roma ed in altri Laboratori biologici*, vol. IV, 1894; *Archives ital. de Biologie*, t. XXII, p. 111).
- „ — Sulla struttura della fibra muscolare striata (*Atti dell'Accad. d. Sc. Med. e Nat. in Ferrara*, luglio 1894).
- 1895 — Contributo allo studio della cartilagine ialina (*Ibid.*, aprile 1895; *Arch. ital. de Biol.*, t. XXV, 1896).
- 1896 — Das Nervensystem (en collaboration avec le Prof. Golgi) (*Ergebnisse der Anat. u. Entwicklungsges.*, 1896).
- „ — Del tractus spinalis nervi trigemini e di alcuni fasci di fibre discendenti nel funiculus antero-lateralis medullae spinalis nell'uomo (*Bollett. delle Sc. Med.*, giugno 1896; *Arch. ital. de Biol.*, t. XXVI, p. 387).

- 1896 — Caso di eterotopia di parte del *fasciculus cerebro-spinalis lateralis* ed altre varietà presentate dalla *medulla spinalis* di una bambina (*Ibid.*, giugno 1896; *Ibid.*, t. XXVI, p. 398).
- ” — Sulla terminazione centrale del nervo ottico nei teleostei (*Rivista di Patologia nervosa e mentale*, vol. I, agosto 1896).
- ” — Sulla presenza di fibre a decorso discendente nella *substantia reticularis alba* del Rhombencephalo umano (*Rivista sperim. di Fren. e di Medic. legale*, vol. XXII, 1896; *Arch. ital. de Biol.*, t. XXVI, fasc. 3°).
- 1897 — Note historique à propos des nouvelles découvertes sur la fine anatomie de la rétine de l'homme et des mammifères (*Arch. ital. de Biol.*, t. XXVII, p. 155, 1897).
- ” — Contributo alla conoscenza morfologica del muscolo temporale (*Monitore Zoologico Italiano*, 1897).
- ” — Sui vari modi di sostituzione della parte posteriore della lamina papiracea nell'orbita dell'uomo (*Riv. sperim. di Fren. e Medic. legale*, vol. XXII, 1797).
- 1898 — Sulle vie associative periferiche del nervo ottico (*Atti dell'Accad. Med. Chir. di Modena*, 1898).
- 1899 — Sulle diverse forme di appendici che possono essere presentate dalla guaina radicolare esterna dei peli nell'uomo, 1899 (*Ricerche fatte nel Labor. di Anatom. Norm. di Roma ed in altri Labor. biologici*, vol. VII).
- ” — Contributo allo studio delle formazioni paratireoidee nell'embrione umano (*Giornale della R. Accad. di Medicina di Torino*, 1899, anno LXII, fasc. 4°).
- ” — Les études anatomiques du Prof. Giacomini sur le cerveau de l'homme (*Arch. ital. de Biol.*, t. XXI, p. 413, 1899).
- 1901 — Présentation de préparations microscopiques démontrant les terminaisons nerveuses dans les muscles striés, dans l'épiderme et dans l'épithélium de la cavité buccale de l'*Ammocoetes branchialis* (*C. R. de l'Assoc. des Anat.*, Lyon, 1901).
- ” — Caso di sdoppiamento totale e simmetrico di un tratto del midollo spinale con canale vertebrale chiuso ed ipertricosi lombare (*Giorn. R. Accad. di Med. di Torino*, anno LXIV, n. 2, 1901).
- 1902 — Alcune osservazioni di fine anatomia del campo del sistema nervoso periferico (*Giorn. R. Accad. di Med. di Torino*, anno LXV, n. 819, 1902).
- ” — Démonstration de préparations sur la structure du tissu osseux et de la dentine (*C. R. Assoc. des Anat.*, Montpellier, 1902).
- ” — Le onoranze al Prof. Golgi (*L'Avvenire*, Pavia, 30 e 31 ott. 1902).
- 1903 — Comunicazione orale alla R. Accad. di Medicina di Torino (gennaio 1903) sull'applicazione della microfotografia allo studio di particolarità anatomiche.
- ” — A proposito di un cranio presentante l'osso parietale tripartito (*Arch. d. Anat. ed Embr.*, vol. II, 1903).

- 1904 — Sulla divisione e sulle fessure marginali dell'osso parietale nella specie umana (*Arch. Sc. Med. Torino*, vol. XXVIII, fasc. 1^o, 1904).
- „ — Sulle fasi tardive di sviluppo della mucosa intestinale dell'uomo (*Atti della R. Accad. dei Lincei*, 1904).
- „ — Contributo allo studio della forma e della disposizione dei villi intestinali nell'uomo (*Scritti medici in onore di C. Bozzolo et Arch. ital. de Biol.*, t. XLII, p. 63, 1904).
- „ — Sui fenomeni che si osservano nella mucosa del canale digerente durante lo sviluppo del feto umano (*Arch. delle Scienze Med. di Torino*, 1904; *Arch. ital. de Biol.*, t. XLII, p. 205, 1904).
- „ — Sulle modificazioni che la mucosa del tubo digerente subisce durante lo sviluppo del feto umano (*Giorn. R. Accad. Med. Torino*, anno LXVII, n. 5-6, 1904).
- 1905 — Contributo allo studio delle terminazioni nervose nei muscoli striati di *Ammocoetes branchialis* (*Arch. Sc. Med.*, 1905 et *Atti della R. Accad. delle Sc. di Torino*, 1905).
- 1906 — Un metodo semplice di colorazione elettiva dei granuli delle cellule del Paneth nell'intestino umano (*Giorn. della R. Accad. di Med. di Torino*, 1906).
- „ — Contributo allo studio dei nervi cutanei e delle terminazioni nella cute e nella mucosa orale dell'*Ammocoetes branchialis* (*Arch. Sc. Med. Torino*, vol. XXX, 1906; *Atti R. Accad. delle Sc. di Torino*, vol. XLII, 1906).
- „ — Una nota di storia a proposito della scoperta delle ghiandole uretrali dell'uomo. Comunic. alla R. Acc. Med. di Torino, 1906.
- 1907 — Sulle terminazioni dei nervi nell'apparecchio branchiale e nel velo boccale di *Ammocoetes branchialis* (*Arch. Sc. Med.*, 1907, et *Atti R. Accad. delle Sc. di Torino*, 1907).
- „ — Sui rapporti esistenti fra la mestruazione e la gravidanza della donna (*Giorn. R. Acc. Med. Torino*, 1907; *Arch. Sc. Med.*, vol. XXI, 1907).
- 1908 — Connessioni fra gli elementi muscolari lisci. Comunicazione orale alla R. Accad. Med. di Torino, aprile 1908.
- „ — Reperti citologici ottenuti col metodo di Cajal, modificato dal Golgi. Comunicazione orale alla R. Accad. Med. di Torino, giugno 1908.
- 1909 — Su di un'anomalia arteriosa della midolla spinale nell'uomo (*Giorn. Accad. Med. Torino*, 1909).
- 1910 — Sul solco orbito frontale (*Ibid.*, 1910).
- 1911 — Sul metodo di Alberto Gray per la preparazione del labirinto auditivo membranoso (*Ibid.*, 1911).
- 1913 — Sulla presenza di formazioni cartilaginee nel setto della lingua di un uomo adulto (*Ibid.*, anno LXXVI, vol. XIX).

REVUES

Revue des travaux anatomiques italiens, publiée dans les *Archives italiennes de Biologie* depuis 1894 jusqu'en 1917.

NÉCROLOGIES

Carlo Giacomini (*Annuario R. Univ.*, Torino, 1898-99).

Giulio Bizozzero (*Monit. Zool. ital.*, anno XII; *Anat. Anz.*, Bd. XIX, 1901).

Giov. Battista Laura (*Annuario R. Univ.*, Torino, 1902).

A. v. Kölliker (*Commemorazione fatta R. Accad. Med. Torino*, 1905).

Giovanni De Lorenzi (*Ibid.*).

Antonio Zincone (*Monitore Zoolog.*, anno XX, 1909).

Carlo Giacomini nella vita e nelle opere (*Boll. della Soc. per gli Studi di Storia, d'Economia e d'Arte nel Tortonese*, 1912).

OUVRAGES DIDACTIQUES

Compendio di Istologia generale (en collaboration avec A. Monti). Torino, U. T. E., 1891.

Compendio di Istologia di M. Duval (traduction enrichie de notes, en collaboration avec L. Sala). Torino, U. T. E., 1899.

Compendio di Anatomia umana del Testut (Traduit, augmenté et modifié). Torino, U. T. E., 1903.

Trattato di Anatomia topografica di L. Testut et O. Jacob (Trad.). Torino, U. T. E., 1906.

Trattato elementare di Istologia generale e di tecnica istologica. Torino, U. T. E., 1909.

Compendio di Anatomia umana (manuscrit). Torino, U. T. E., 1913.

Sistema nervoso nel trattato di Anatomia umana dei Prof. Bertelli, Fusari, Romiti, Sala, Valenti, Versari. Milano, Vallardi, 1912.

Atlante manuale di Anatomia umana di W. Spaltcholz (deux éditions). Milano, Vallardi.

VINCENZO CERVELLO

Le 4 décembre 1918, le Prof. VINCENZO CERVELLO mourait subitement à Palerme.

De cet homme distingué, qui honora la Chaire de Matière Médicale de l'Université de Palerme, en y continuant les traditions paternelles, et qui mérita si bien de la patrie et de l'humanité, nous rappelons brièvement la vie active et féconde et les importantes recherches scientifiques.

Né à Palerme le 13 mars 1854, il obtint en 1877 son diplôme de Docteur en médecine et chirurgie, et cette année même il commença à s'appliquer à la science. Il fréquenta successivement les laboratoires de Chimie générale, de Physiologie et de Pharmacologie, sous la direction de trois grands Maîtres: les professeurs Emanuele Paternò, Angelo Mosso, Oswald Schmiedeberg.

En 1882, il obtint la Libre Docence, et, l'année suivante, son père s'étant retiré de l'enseignement, il fut d'abord chargé de cours, puis professeur extraordinaire à Palerme. Au mois de janvier 1886, il était nommé, par concours, professeur ordinaire à Catane et, au mois de septembre de la même année, il était transféré à la Chaire de Palerme.

Par deux fois, il tint, avec grand honneur, la charge de l'enseignement de Clinique médicale.

Il fut Directeur de l'École de Pharmacie, Recteur de la Faculté de Médecine, Président de l'Académie R. de Sciences Médicales et de l'Académie R. des Sciences, Lettres et Arts de Palerme, Membre d'un grand nombre d'Académies nationales et étrangères.

Les charges les plus délicates lui furent confiées par le Gouvernement: Directeur sanitaire pour les provinces de Messine et de Catane, durant l'épidémie cholérique de 1887 (médaille d'or, pour ceux qui ont bien mérité de la santé publique); Conseiller provincial sanitaire; Membre de la Commission pour la Pharmacopée du Royaume, etc., etc.

Il fonda et dirigea l'*Archivio di Farmacologia*, qu'il publia, au prix de lourds sacrifices, de 1893 à 1913. A plusieurs reprises, il fut conseiller et adjoint de la Commune, médecin en chef de l'Hôpital Civique, médecin consultant de diverses Œuvres pies et des Chemins de fer de l'État, Président de divers Congrès et, par deux fois, Membre électif du Conseil supérieur de l'Instruction Publique.

Dans l'enseignement, dans le laboratoire, dans l'exercice professionnel, dans toutes les charges publiques qui lui furent confiées, il apporta la précieuse contribution d'un esprit prompt et sagace, d'une large culture, d'une conscience des plus intègres, d'une bonté inépuisable.

Austère dans sa vie, réservé dans ses manières, il eut, dans son cœur, d'immenses trésors d'affection, qui, du cercle de la famille, s'étendirent aux élèves, aux amis, à ceux qui souffraient, aux pauvres. Dans sa modestie silencieuse, recueillant l'obole des bonnes âmes qu'il rencontrait, il réussit à fonder le *Sanatorium* (pour les tuberculeux) qui porte son nom, grande œuvre de bonté et d'amour qui perpétuera dans les siècles à venir le nom de VINCENZO CERVELLO, de même que l'*Ospizio Marino* et le *Boccone del Povero* font vivre, impérissables et bénis, ceux de deux autres apôtres de Charité, avec lesquels CERVELLO fut lié de la plus intime et plus chaude amitié: Enrico Albanese et Giacomo Cusmano.

Prof. F. A. FODERÀ.

Publications du Prof. Vincenzo Cervello.

- 1880 — Sull'azione fisiologica dei cloruri di ferro (*Archivio per le Scienze Mediche*, Torino).
- 1881 — Sull'azione anestetica di alcuni derivati delle aldeidi. Palermo, Tip. M. Amenta.
- „ — Sul principio attivo dell'*Adonis vernalis* (*Archivio per le Scienze Mediche*, Torino).
- 1882 — Sull'azione fisiologica della paraldeide e contributo allo studio del cloralio idrato (*Ibid.*).
- 1883 — La paraldeide come antagonista della stricnina (*Ibid.*).
- 1884 — Sull'azione della neurina (Notizie preliminari) (*Rivista di Chimica medica e farmaceutica*, Torino).
- „ — Ricerche cliniche e fisiologiche sulla paraldeide (*La Medicina contemporanea*).
- 1885 — Sull'*Adonis cupaniana*. Azione comparativa tra gli idrati di trimetilossetil e trimetilvinilammonio (*Annali di Chimica medico-farmaceutica e di Farmacologia*, Milano).
- „ — Ricerche sulla durata degli atti psichici elementari sotto l'influenza delle sostanze ipnotiche (en collaboration avec F. Coppola) (*Rivista di Filosofia scientifica*).
- „ — Sopra gli effetti combinati della morfina e della paraldeide (en collaboration avec S. Valenti) (*Annali di Chimica med.-farm. e di Farmacologia*).
- „ — Sopra l'uso dell'*Adonis vernalis* e delle sostanze congeneri nelle malattie di cuore. Palermo, Tip. M. Amenta.
- „ — Sull'azione fisiologica della neurina (*Annali di Chimica medico-farmaceutica e di Farmacologia*).
- 1889 — Sul potere diuretico della caffeina associata agli ipnotici (en collaboration avec G. Caruso-Pecoraro) (*La Sicilia Medica*).
- „ — Inalazioni di aria calda coll'apparecchio del Weigert (*La Sicilia Medica*).
- 1890 — Sopra un caso di insufficienza delle valvole tricuspidi, mitrale, semilunari aortiche e stenosi dei rispettivi orifici (en collaboration avec B. Pernice) (*Ibid.*).
- „ — Contributo clinico al carcinoma di stomaco (*Ibid.*).
- „ — Caso raro di fremito delle pareti addominali nella cirrosi epatica (*Ibid.*).

- 1890 — Su di una forma speciale di epatite mista (*Ibid.*).
" — Enfisema polmonare da occlusione delle vie nasali (*La Riforma Medica*).
" — La Clinica medica della R. Università di Palermo nel triennio 1886-87, 88-89 e 89-90. Palermo, Tip. Tamburello.
" — Studi sui diuretici (en collaboration avec D. Lo Monaco) (*Archivio per le Scienze Mediche*, Torino).
" — Studi sperimentali di Patologia e Farmacologia cardiaca (en collaboration avec F. A. Foderà) (*Giornale della R. Accademia di Medicina*, Torino).
1891 — Discorso per l'inaugurazione del monumento ad Enrico Albanese. Palermo, Tip. Virzi.
1893 — Sul potere antimalarico della fenocolla (*Archivio di Farmacologia e Terapeutica*, Palermo).
" — Della fenocolla rispetto alla chinina contro l'infezione malarica (*Atti della R. Accademia di Scienze Mediche di Palermo*).
1894 — Influenza del jodio sulla temperatura dei tisici (*Archivio di Farmacologia e Terapeutica*).
" — Sul potere ematogeno dei metalli pesanti (en collaboration avec E. Barabini) (*Ibid.*).
" — Sul potere ematogeno dei metalli pesanti. Influenza del rame nelle anemie (*Ibid.*).
1896 — Assorbimento del ferro medicinale e sue trasformazioni nel tubo digestivo (*Ibid.*).
1899 — Sulla cura della tubercolosi polmonare. Palermo, A. Reber edit.
1900 — I metalli pesanti come ricostituenti dell'emoglobina. Milano, Società editrice libraria.
" — Gli antipiretici nelle febbri continue (*Atti della R. Accad. delle Scienze Mediche di Palermo*).
1901 — Comportamento di alcuni segni fisici nel processo di guarigione della tubercolosi polmonare (*Atti della R. Accad. delle Scienze Mediche di Palermo*).
1906 — Sulle variazioni termiche della viscosità dei colloidi (en collaboration avec A. Pitini) (*Archivio di Farmacol. e Therapeut.*).
" — Sul valore terapeutico dei cioccolattini al chinino di Stato. Roma, Tip. Nazionale di C. Bertero e C.
1908 — Sulla teoria di azione del ferro e dei metalli pesanti (*Arch. f. Exper. u. Pharmacol.* (Schmiedesberg-Festschrift)).
1917 — L'azione del jodio e dell'adrenalina studiata su cellule viventi fuori dell'organismo (en collaboration avec G. Levi) (*Atti della R. Accad. delle Scienze Mediche di Palermo*).
-

10.5
I

15.4.2.

Compte courant avec la Poste.

ARCHIVES ITALIENNES

DE

JUL 19 1920

BIOLOGIE

FONDÉES PAR A. MOSSO

REVUES, RÉSUMÉS, REPRODUCTIONS
DES
TRAVAUX SCIENTIFIQUES ITALIENS

SOUS LA DIRECTION DE

V. ADUCCO

Professeur de Physiologie à l'Université de Pise.

TRADUCTEUR

A. BOUCHARD

Professeur de langue française.

Tome LXIX — Fasc. III

(NOUVELLE SÉRIE — TOME 9)

ADMINISTRATION

DES

ARCHIVES ITALIENNES DE BIOLOGIE

PISE

1919

Paru le 25 octobre 1919.

TABLE DES MATIÈRES

BIANCHI L. — La socialité	Pag. 228
BUGLIA G. — Sur la toxicité des extraits aqueux du corps des jeunes anguilles encore transparentes (<i>cieche</i>) . . .	185
CESARIS-DEMEL A. — Les plaquettes. Recherches sur leur origine, sur les modalités de leur pénétration dans les vaisseaux, sur les variations morphologiques qu'elles peuvent présenter dans la circulation „	222
MARRASSINI A. — Observations et recherches bactériolo- giques sur la récente épidémie d' <i>influenza</i> . . . „	206
MINGAZZINI G. — Observations morphologiques sur les effets des aplasies cérébelleuses de l'homme „	157
VALENTI A. — Contribution expérimentale à la connaissance de la signification physiologique de l'inosite . . . „	215
† CERVELLO VINCENZO	256
† FUSARI ROMEO	246

En préparation,

la Table générale des matières contenues dans les vingt derniers volumes des *Archives italiennes de Biologie* (tomes XLI à LX). Cette table, de même que celles des tomes I à XX et XXI à XL, déjà publiées, comprendra un *Index alphabétique* par noms d'Auteurs et une *Table analytique* des matières.

Cette table générale formera un fascicule à part, qui paraîtra dès que les difficultés présentes auront cessé.

Le prix de ce fascicule sera de **25** francs.

En publiant cette Table des matières dans les conditions où elle se propose de le faire, l'Administration des *Archives italiennes de Biologie* devra s'imposer un lourd sacrifice; mais persuadée qu'elle fera une œuvre utile, dont ses abonnés lui sauront gré, elle n'hésite pas à l'entreprendre. Elle compte d'ailleurs sur leur concours bienveillant et elle espère que tous voudront être au nombre des souscripteurs pour l'aider à mener à bonne fin cette entreprise. En conséquence l'Administration considérera comme compris dans la liste de souscription tous ceux de ses lecteurs qui n'auront pas donné un avis contraire avant la publication de cette Table des matières, et le Volume leur sera adressé dès qu'il aura été imprimé.

Le prix de l'abonnement pour les deux volumes annuels des *Archives italiennes de Biologie* est élevé à **50** frs., pour la durée des conditions actuelles; il se paye d'avance.

Prix d'un fascicule séparé, **20** frs.

Prix des volumes déjà publiés, **30** frs chacun.

Pour les demandes d'abonnement, s'adresser à l'Administration des ARCHIVES ITALIENNES DE BIOLOGIE

PISE.

UNIVERSITY OF MICHIGAN
LIBRARY

UNIVERSITY OF ILLINOIS-URBANA



3 0112 105711367